

# **Ultraschall-Kontrastmittel in der Diagnostik maligner Lebertumoren**

Ein systematischer Kurzreview

*Durchgeföhrt von:*

Univ.-Doz. Dr.med.univ. STEFAN PUIG, MSc.  
FA f. Radiologie  
Leiter des Forschungsprogramms f. Evidenzbasierte Medizinische Diagnostik  
PMU Salzburg  
stefan.puig@pmu.ac.at.

*Mitarbeit:*

Mag.<sup>a</sup> rer. nat. ROSEMARIE FELDER-PUIG, MSc.

ALLE:  
Kahlenberger Str. 32/3/16  
1190 Wien

# Inhaltsverzeichnis

<b>1 Zusammenfassung</b>	<b>5</b>
2  Ultraschall-Kontrastmittel – Einführung	7
2.1  Entwicklung der USKM	7
2.2  Aufbau der USKM	7
2.3  Wirkmechanismen der USKM	8
2.4  Zugelassene USKM	9
<b>3 Fragestellung</b>	<b>11</b>
<b>4 Durchführung</b>	<b>11</b>
4.1  Literatursuche	11
4.2  Inklusionskriterien	12
4.3  Exklusionskriterien	13
4.4  Extraktion der Artikel	13
4.5  Literaturextraktion	15
4.6  Datenextraktion	16
4.7  Statistik	17
<b>5 Ergebnisse</b>	<b>20</b>
5.1  Berechnung bezogen auf Patienten	20
5.1.1  Möglicher Bias	21
5.1.1.1  Publikationsbias	21
5.1.1.2  Methodischer Bias	21
5.1.1.3  Sponsor Bias	22
5.1.2  Vergleich Sensitivität	23
5.1.3  Vergleich Spezifität	24
5.1.4  Vergleich positive Likelihood-Ratio	27
5.1.5  Vergleich negative Likelihood-Ratio	28
5.1.6  Vergleich diagnostische Odds Ratio	29
5.2  Berechnung bezogen auf Läsionen	30
5.2.1  Möglicher Bias	31
5.2.1.1  Methodischer Bias	31
5.2.1.2  Sponsor Bias	32
5.2.2  Interrater-Reliabilität	32
5.2.3  Vergleich Sensitivität	33
5.2.4  Vergleich Spezifität	36
5.2.4.1  Vergleich Sensitivität und Spezifität ohne posttherapeutische Studien	39
5.2.5  Vergleich positive Likelihood-Ratio	41
5.2.6  Vergleich negative Likelihood-Ratio	42
5.2.7  Vergleich diagnostische Odds-Ratio	43
<b>6 Interpretation</b>	<b>44</b>
<b>7 Konklusio</b>	<b>46</b>
<b>Literatur</b>	<b>47</b>
<b>8 Anhang 1: Daten</b>	<b>49</b>
8.1  Zielgröße: Patienten	49

8.1.1	Sensitivität; Patienten .....	49
8.1.1.1	Sens. ohne US-KM .....	49
8.1.1.2	Sens. mit US-KM .....	50
8.1.2	Spezifität; Patienten .....	51
8.1.2.1	Spez. ohne US-KM .....	51
8.1.2.2	Spez. mit US-KM .....	52
8.1.3	Positive Likelihood Ratio; Patienten .....	53
8.1.3.1	LR+ ohne USKM .....	53
8.1.3.2	LR+ mit USKM .....	54
8.1.4	Negative Likelihood Ratio; Patienten .....	55
8.1.4.1	LR- ohne US-KM .....	55
8.1.4.2	LR- mit US-KM .....	56
8.1.5	Diagnostische Odds-Ratio; Patienten .....	57
8.1.5.1	DOR ohne USKM .....	57
8.1.5.2	DOR mit US-KM .....	58
8.2	Zielgröße: Läsionen .....	59
8.2.1	Sensitivität; Läsionen .....	59
8.2.1.1	Sens. ohne US-KM .....	59
8.2.1.2	Sens. mit US-KM .....	60
8.2.2	Spezifität; Läsionen .....	61
8.2.2.1	Spez. ohne US-KM .....	61
8.2.2.2	Spez. mit US-KM .....	62
8.2.3	Positive Likelihood Ratio; Läsionen .....	63
8.2.3.1	LR+ ohne US-KM .....	63
8.2.3.2	63	
8.2.3.3	LR+ mit US-KM .....	64
8.2.4	Negative Likelihood Ratio; Läsionen .....	65
8.2.4.1	LR- ohne US-KM .....	65
8.2.4.2	LR- mit USKM .....	66
8.2.5	Diagnostische Odds-Ratio; Läsionen .....	67
8.2.5.1	DOR ohne US-KM .....	67
8.2.5.2	DOR mit US-KM .....	68
<b>9</b>	<b>Anhang 2: Arbeiten ausgeschlossen (Volltext nicht verfügbar) .....</b>	<b>69</b>
<b>10</b>	<b>Anhang 3: Arbeiten ausgeschlossen (auf Basis der In- und Exklusionskriterien) .....</b>	<b>71</b>

Dieser systematische Review ist im Auftrag des Hauptverbandes der österreichischen Sozialversicherungsträger entstanden.

Wien, im April 2007

Univ.-Doz.Dr. Stefan Puig, MSc.

## 1 Zusammenfassung

Dieser systematische Review soll Antwort auf folgende Forschungsfrage geben: "Kann durch den Einsatz von Ultraschall-Kontrastmittel (USKM) die Diagnostik von intrahepatalen Lebertumoren hinsichtlich Sensitivität und Spezifität im Vergleich zur konventionellen Sonografie verbessert werden?"

Der Review wurde entsprechend den Prinzipien der Evidenzbasierten Medizin durchgeführt und umfasste eine extensive Literatursuche in verschiedenen elektronischen Datenbanken. Auf Basis von definierten Inklusions- und Exklusionskriterien wurden nach Durchsicht der in Frage kommenden Abstracts bzw. Volltextartikeln durch 2 voneinander unabhängige Reviewer 17 Arbeiten in den Review aufgenommen.

Auf Basis der Ergebnisse aus diesen Arbeiten wurden folgende gepoolte Zielgrößen berechnet: Sensitivität, Spezifität, positive und negative Likelihood Ratio und diagnostische Odds Ratio. Die Berechnung erfolgte getrennt nach Zielgrößen (Läsionen oder Patienten) sowie getrennt nach sonografischer Untersuchung ohne und mit USKM.

Die patientenbezogenen gepoolten Ergebnisse lauten: Sensitivität 77% (95% CI: 71% - 82%) ohne KM und 90% (95% CI: 85% - 93%) mit KM (kein signifikanter Unterschied:  $p=0,119$ ), Spezifität 93% (95% CI: 90% - 95%) ohne USKM und 95% (95% CI: 93% - 97%) mit USKM (kein signifikanter Unterschied:  $p=0,519$ ). Alle anderen Kennzahlen sind im Ergebnisteil nachzulesen.

Die läsionsbezogenen gepoolten Ergebnisse lauten: Sensitivität 58% (95% CI: 54% - 62%) ohne USKM und 88% (95% CI: 86% - 91%) mit KM (signifikanter Unterschied:  $p=0,001$ ). Die Spezifität, beträgt vor KM-Applikation 37% (95%CI: 0,33 - 0,42) und 81% (95%CI: 0,77 - 0,85) nach USKM-Gabe (signifikanter Unterschied:  $p=0,0001$ ).

In 5 Arbeiten wurde die Übereinstimmung zwischen verschiedenen Beurteilern (Interrater-Reliabilität) bei der Ultraschalldiagnostik gemessen. Es zeigte sich eine bessere Übereinstimmung zwischen den Befundern, wenn USKM verwendet wurden im Vergleich zur Sonografie ohne Kontrastmittel.

Die Antwort auf die vorliegende Forschungsfrage lautet daher: In der sonografischen Diagnostik von intrahepatalen Lebertumoren kann durch den Einsatz

von Kontrastmitteln die diagnostische Genauigkeit, bezogen auf die Dignitätsbeurteilung einzelner Läsionen, verbessert werden. Jedoch auch mit USKM ist die Sensitivität im Vergleich zu den Referenzmethoden mit durchschnittlich 85% mit einem, für den einzelnen Patienten, großen Unsicherheitsfaktor behaftet. Im patientenbezogenen Vergleich zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen der Beurteilung ohne und mit USKM.

## 2 Ultraschall-Kontrastmittel – Einführung

Im Vergleich zu anderen bildgebenden Methoden waren Kontrastmittel für die Sonografie lange Zeit nicht verfügbar. Das Konzept der Darstellung von Läsionen mit Hilfe von Ultraschall-Kontrastmitteln (USKM) unterscheidet sich prinzipiell von der mittels anderer bildgebenden und kontrastmittelunterstützten Techniken. Zunächst soll ein Überblick in die Entwicklung und Wirkmechanismen der USKM gegeben werden.

### 2.1 Entwicklung der USKM

Die erste klinische Beobachtung eines Echo-Enhancements stammt von Claude Joyner [1]. Die erste Publikation zu diesem Thema erschien in den späten 60er Jahren über die sonografische Darstellung der Aortenwurzel [2]. Im Allgemeinen werden 4 Substanzklassen unterschieden, die entsprechend der zeitlichen Abfolge ihrer Entwicklung auch in die Generationen 0 – 3 eingeteilt werden (siehe Tab. 1)

Generation	Zusammensetzung	Eigenschaften
0	Freie Gasbläschen	Nicht lungengängig
1	Luftbläschen mit Hülle	Zumeist lungengängig
2	Inerte Gasbläschen mit Hülle	Verbesserte Stabilität
3	Gasbläschen mit Spezialhülle	Kontrollierte akustische Eigenschaften

Tab. 1: Prinzipielle Einteilung der USKM in Generationen entsprechend der Substanzklassen. Aus [3].

### 2.2 Aufbau der USKM

Moderne USKM sind mit einer Hülle versehene Gasbläschen, die eine Größe von wenigen  $\mu\text{m}$  aufweisen. Wesentlich ist, dass die Partikel nicht größer als 7

µm sind, um das Kapillarbett der Lungenstrombahn passieren und ihre Wirkung im systemischen Kreislauf nutzen zu können. Der Durchmesser der USKM-Partikel beträgt in der Regel etwa 3 µm (range: 1 – 7 µm) [4,5].

Die Hülle besteht aus Lipiden, Liposomen, Galaktosematrix, Surfactant, Albumin, Palmitinsäure (Hexadecansäure) oder einem Polymer. Die Dicke der Hülle beträgt 20 – 200 nm [6]. Als Gas wurde in den USKM der ersten Generation Luft verwendet, in den späteren Entwicklungen kamen auch Schwefelhexafluorid, Perfluorocarbon, Perfluorohexan oder Dodecafluoropentan zur Anwendung [7].

### 2.3 Wirkmechanismen der USKM

Nach intravenöser Applikationen des USKM verbleiben die Partikel in der Blutstrombahn. Somit handelt es sich um s.g. Blood-pool-Kontrastmittel. Unter Einfluss des externen Ultraschallfeldes reagieren die USKM mit akustischen (mechanischen) Signalen, die abhängig von Bläschenstruktur, externer Druckamplitude und Ultraschall-Frequenz sind [6]. Laut physikalischer Literatur lassen sich in Abhängigkeit der Druckamplitude drei Bereiche des akustischen Verhaltens unterscheiden [1,6]:

1. Stabile lineare Schallstreuung bei kleiner Druckamplitude (niedriger mechanischer Index)
2. Stabile nicht lineare Schallstreuung bei mittlerer Druckamplitude (mittlerer mechanischer Index)
3. Transiente nichtlineare Schallstreuung bei hoher Druckamplitude (hoher mechanischer Index) bzw. Druckamplituden, die oberhalb des diagnostischen Bereichs liegen

Wesentlich für die Entstehung des Ultraschallbildes ist das Maß der Reflexion an Grenzflächen, welches vom Impedanzunterschied beider aneinander grenzender Materialien abhängig ist. Ein hoher Unterschied besteht z.B. zwischen der Impedanz von Flüssigkeiten (Wasser, Blut) und Luft oder Gasen (siehe: Tab. 2) [7].



Material	Dichte (kg/m <sup>3</sup> )	Schallgeschwindigkeit (m/s)	Akustische Impedanz (kg/m <sup>2</sup> /s)
Luft	1,2	330	400
Wasser	1000	1480	1.488.000
Weichteilgewebe	1100	1540	1.630.000
Knochen	1900	4080	7.800.000

Tab. 2: Dichte, Schallgeschwindigkeit und akustische Impedanz von in der diagnostischen Sonografie relevanten Strukturen. Aus [7].

Je größer der Impedanzunterschied ist, desto intensiver ist das reflektierte Echo und, in weiterer Folge, umso kleiner der weiter in die Tiefe vordringende Echoanteil. Zwischen Wasser (Blut) und Luft ist der Impedanzunterschied so groß, dass bereits kleinste Mengen ausreichen, um eine deutliche Signalreflexion zu erzielen [7]. Dieser Effekt, der im Falle der USKM zur Diagnostik genutzt wird, zeigt sich auch bei gasgefüllten Darmschlingen, die eine Beurteilung dahinter liegender Strukturen in der Abdomensonografie unmöglich machen.

Wesentlich ist die Stabilität der Gasbläschen bzw. Mikropartikel. Der Effekt kann nur solange genutzt werden (Schallfenster), solange sich die Bläschen oder ihre Hüllen nicht auflösen bzw. platzen.

Seitens der Hersteller wurden verschiedene technische Verfahren entwickelt, wie z.B. die Phaseninversion, die eine selektivere Darstellung der Mikropartikel erlauben.

## 2.4 Zugelassene USKM

In Tab. 3 sind die lt. Austria-Codex (Stand Januar 2007) in Österreich zugelassenen USKM inklusive Preisangaben wiedergegeben. Zusätzlich wurde das USKM Levovist® (ehemals Firma Schering, jetzt Bayer Schering Pharma) in die Liste aufgenommen. Die angeführten Preise für das Produkt Levovist® entsprechen in etwa den im Internet angeführten Apothekenverbrauchspreisen in Deutschland. Das Produkt Levovist® wird, lt. telefonischer Auskunft der Bayer Schering Pharma Wien, von der Firma wegen zu geringer Nachfrage

nicht mehr in Österreich angeboten. In Deutschland sowie in anderen Ländern wird das Produkt unverändert vertrieben.

Produkt	Hersteller / Vertrieb	Zugelassen für	Preis laut Austria-Codex (€)
SonoVue 8 Mikroliter/ml	BRACCO S.P.A. (Mailand, Italien) / BRACCO Österreich GmbH, Wien	Echokardiografie, Doppler im Mikro- und Makrogefäßbereich.	132,85 / 1 Stück
Optison - Injektionssus- pension	MALLINCKROST MEDICAL IMA- GING Ireland (Dublin, Irland) / AMERSHAM HEALTH Handels GmbH, Wien	Echokardiografie	193,00 / 1 Stück 740,10 / 5 Stück
Echovist 200 mg/ml	BAYER- SCHERING PHARMA AG (Berlin, Deutsch- land) / BAYER- SCHERING PHARMA Austria GmbH, Wien	Echokardiografie, Dar- stellung des weibl. Genitaltrakts (Hystero- salpingo- Kontrastsonografie).  Keine Lungenpassage möglich, daher keine Lebersonografie.	75,10 / 1 Stück
Echovist 300 mg/ml	BAYER- SCHERING PHARMA AG (Berlin, Deutsch- land) / BAYER- SCHERING PHARMA Austria GmbH, Wien	Darstellung des rechten Herzens und der venö- sen Gefäße.  Keine Lungenpassage möglich, daher keine Lebersonografie.	k.A.**
Levovist 4g  SEIT April 2004 KEIN VERTRIEB IN ÖSTER- REICH *	BAYER- SCHERING PHARMA AG (Berlin, Deutsch- land)	Lebersonografie mög- lich	Internet- Apothekenverkaufs- preis (€) in Deutsch- land ca. ***: 150,00 / 1 St. 1.130,00 / 10 St. 5.410,00 / 50 St.

Tab. 3: In Österreich zugelassene USKM laut Austria-Codex (online Version; Stand: ).

\* telefonische Auskunft von Bayer-Schering Pharma, Wien am 10.4.2007.

\*\* Keine Preisangaben für Echovist 300mg/ml.

\*\*\* Für Levovist 4g Apothekenverkaufspreise in Deutschland laut Internetrecherche.

### 3 Fragestellung

Die vom Hauptverband der österreichischen Sozialversicherungsträger formulierte Fragestellung lautet:

"Kann durch den Einsatz von Ultraschall-Kontrastmittel (USKM) die Diagnostik von intrahepatalen Lebertumoren hinsichtlich Sensitivität und Spezifität im Vergleich zur konventionellen Sonografie verbessert werden?"

### 4 Durchführung

Die Untersuchung wurde gemäß den Prinzipien der Evidenzbasierten Medizin zur Evaluation der "externen Evidenz" durchgeführt.

#### 4.1 Literatursuche

Zeitraum: alle Publikationen bis 31.12.2006 (inklusive bereits elektronisch, aber noch nicht als Printversion verfügbarer Artikel: "epub ahead print")

Suchbegriffe: Ultraschall (und entsprechende Synonyma) UND Leber UND (Kontrastmittel ODER Microbubbles (und entsprechende Synonyma))

Durchsuchte Datenbanken:

A) Pubmed

Such-Syntax:

((("ultrasonography"[Subheading] OR ("ultrasonography"[TIAB] NOT Medline[SB]) OR "ultrasonography"[MeSH Terms] OR ("ultrasonics"[TIAB] NOT Medline[SB]) OR "ultrasonics"[MeSH Terms] OR Ultrasound[Text Word]) OR ("ultrasonography"[Subheading] OR "ultrasonography"[MeSH Terms] OR ultrasonography[Text Word]) OR ((("ultrasonography"[TIAB] NOT Med-

line[SB]) OR "ultrasonography"[MeSH Terms] OR sonography[Text Word])) AND ("liver"[MeSH Terms] OR liver[Text Word]) AND (("contrast media"[MeSH Terms] OR "contrast media"[Pharmacological Action] OR contrast media[Text Word]) OR contrast-enhanced[All Fields] OR ("microbubbles"[MeSH Terms] OR Microbubbles[Text Word]) OR ("microspheres"[MeSH Terms] OR Microspheres[Text Word])) AND ("1"[PDAT] : "2006/12/31"[PDAT])

#### B) EMBASE

Syntax:

(Ultrasound OR sonography OR ultrasonography) AND (contrast enhanced OR contrast media OR microbubbles OR microspheres) AND (liver)

#### C) CINAHL

Syntax: wie EMBASE

#### D) SCOPUS

Syntax: wie EMBASE

E) ALL EBM Reviews (Ovid Datenbank inkludiert ACP JC, CCTR, CDSR, DARE)

Syntax: wie EMBASE

### 4.2 Inklusionskriterien

- Randomisierter klinischer Versuch (RCT), Fall-Kontroll- oder Kohortenstudie.
- Mindestens 20 Patienten in die Datenauswertung inkludiert
- US mit und ohne KM bei den selben Patienten

- Studie mit einem in Österreich dzt. oder früher zugelassenen Präparat
- Vergleich mit Referenzmethode (CT, MRT, Angio, Histo, OP, intraoperativer Ultraschall)
- Daten für Erstellung einer 4-Felder-Tafel verfügbar (Volltext oder engl.- bzw. deutschsprachiges Abstract mit entsprechenden Informationen)

#### 4.3 Exklusionskriterien

- Volltext oder aussagekräftiges Abstract nicht verfügbar.
- Ergebnisse nicht nachvollziehbar.
- Referenzmethode nicht eindeutig definiert.

#### 4.4 Extraktion der Artikel

Der Extraktionsprozess ist in Abbildung 1 dargestellt.

In den fünf durchsuchten elektronischen Datenbanken fanden sich zwischen 16 (CINAHL) und 1.217 (Pubmed) Artikel. Insgesamt konnten 3.002 Zitate übernommen werden. Es erfolgte eine elektronische (EndNote X) sowie auch manuelle Elimination der doppelten Artikel (n= 1.355). Von den verbleibenden 1.647 Zitaten wurden jene eliminiert, bei denen bereits auf Grund des Titels kein Zusammenhang mit der Fragestellung bestand (n= 1.243).

Es verblieben 404 Artikel. Die Abstracts oder, falls nicht vorhanden, die Volltexte, wurden entsprechend der In- und Exklusionskriterien durch 2 Reviewer (SP und RFP) analysiert. Um möglichst alle potentiellen Artikel zu erfassen, wurden alle Arbeiten inkludiert, die von mindestens einem Reviewer als möglich relevant eingestuft wurden und den In- und Exklusionskriterien entsprachen. In diesem Prozessschritt wurden weitere 232 Artikel ausgeschlossen. Es verblieben 172 Artikel. 44 Artikel wurden nicht weiter evaluiert, da von diesen kein Volltext bzw. aussagekräftiges Abstract zur Verfügung stand (Siehe Anhang 1).

Von den verbleibenden 128 Artikeln, die im Volltext vorlagen, erfüllten 111 die Kriterien in einem oder mehreren Punkten nicht, wobei hier zumeist die Nicht-Verfügbarkeit von Daten zur Berechnung von Sensitivität oder Spezifität (4-Felder-Tafel) oder methodische Einschränkungen, wie keine Vergleichsda-

ten ohne USKM oder keine eindeutig definierte Referenzmethode, zur Elimination führten.

Auf Grund der Art des Assessments (Kurzassessment) wurde bei unklaren Daten keine Kontaktaufnahme mit dem Erstautor vorgenommen. Auch auf die Heranziehung von primär nicht verfügbaren Volltexten wurde verzichtet, da nicht zu erwarten war, dass sich deren Ergebnisse von jenen im Abstract ablesbaren Informationen wesentlich unterscheiden würden.

Die Arbeiten wurden gesondert evaluiert, je nachdem, ob die Auswertung patienten- oder läsionenbezogen erfolgte. Weiters wurde unter den läsionenbezogenen Arbeiten eine Subgruppe gebildet, die sich mit der posttherapeutischen Kontrolle nach perkutaner Ablation beschäftigte, da es sich hier nicht um die Fragestellung der Frequenz und Dignität von Leberläsionen handelt, sondern bei bekanntem Malignom vitales Resttumorgewebe ausgeschlossen werden soll.

## 4.5 Literaturextraktion

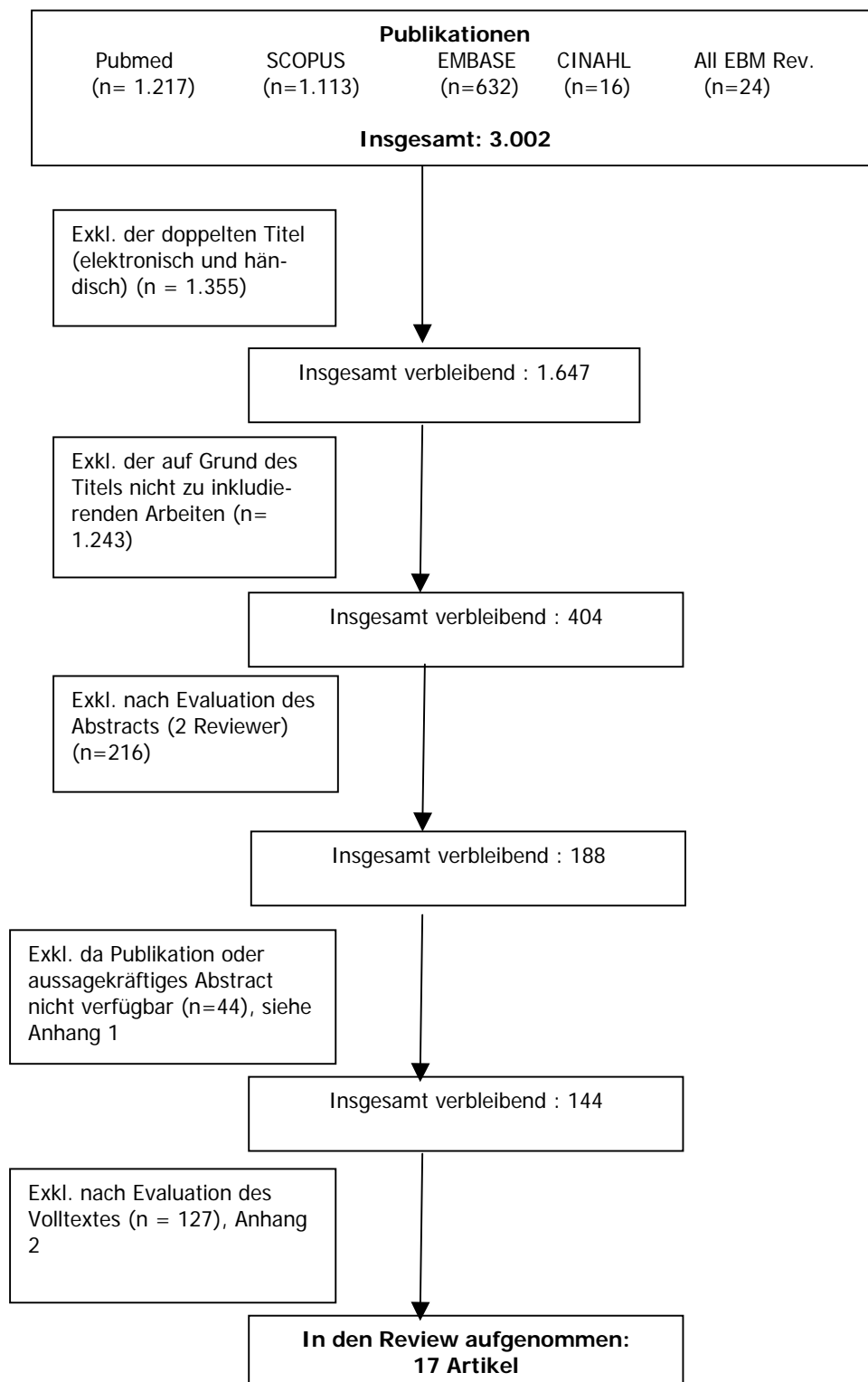


Abb. 1 Darstellung der Articlextraktion entsprechend der Inklusionskriterien und Verfügbarkeit.

## 4.6 Datenextraktion

Folgende Daten wurden aus den inkludierten Publikationen extrahiert:

- Anzahl der Patienten
- Patientenkollektiv (prätherapeutische Diagnostik oder posttherapeutische Verlaufskontrolle)
- Analyse der Patienten und/oder Läsionen
- Daten für 4-Felder-Tafel (TP, FN, FP, FN)
- Testbias (Untersucher bzgl. Outcome der Referenzmethode verblindet?)
- Interraterreliabilität gemessen?
- Zielgröße (Läsionen und/oder Patienten)?
- Referenzmethode?
- Art des Kontrastmittels?



## 4.7 Statistik

Durchgeführt mit Meta-DiSc 1.4. Die Beschreibung der Software findet sich in der Literatur unter: Zamora et al (2006) "Meta-Disc: a software for meta-analysis of test accuracy" [8].

Folgende Berechnungen werden durchgeführt:

- Sensitivität
- Spezifität
- Positive und negative Likelihood-Ratio (LR+, LR-)
- Diagnostische Odds Ratio (DOR)

Alle Berechnungen beruhen auf den Berechnungsmöglichkeiten der Vierfelder-Tafel<sup>1</sup>:

		Referenzmethode		
		Positiv	Negativ	Summe
Testverfahren (US ± USKM)	Positiv	<b>a</b>	<b>b</b>	P
	Negativ	<b>c</b>	<b>d</b>	N
Summe:		D	ND	T

- **a**: Anzahl der Personen mit positivem US-Befund und vorhandener Pathologie entsprechend der Referenzmethode: True positives (TP).
- **b**: Anzahl der Personen mit positivem US-Befund und ohne Pathologie entsprechend der Referenzmethode: False positives (FP).
- **c**: Anzahl der Personen mit negativem US-Befund und vorhandener Pathologie entsprechend der Referenzmethode: False negatives (FN).
- **d**: Anzahl der Personen mit negativem US-Befund und ohne Pathologie entsprechend der Referenzmethode: True negatives (TN).
- **P**: Gesamtanzahl der Personen mit positivem US-Ergebnis oder Läsionen mit pathologischem (malignen) US-Befund.
- **N**: : Gesamtanzahl der Personen ohne positivem US-Ergebnis oder Läsionen ohne pathologischem (malignen) US-Befund.
- **D**: Gesamtanzahl der Personen oder Läsionen mit positivem (malignen) Befund in der Referenzmethode.

<sup>1</sup> Formeln wurden der Beilage des Programms Meta-DiSc 1.4. entnommen: [ftp://ftp.hrc.es/pub/programas/metadisc/MetaDisc\\_StatisticalMethods.pdf](ftp://ftp.hrc.es/pub/programas/metadisc/MetaDisc_StatisticalMethods.pdf)

- ND: Gesamtanzahl der Personen oder Läsionen ohne positivem (malignen) Befund in der Referenzmethode.
- T: Gesamtanzahl der Personen oder Läsionen in der jeweiligen Studie.

Sensitivität:  $Sen = \frac{a}{D}$

Spezifität:  $Spez = \frac{d}{ND}$

Positive Likelihood-Ratio (LR+): Wahrscheinlichkeit, dass bei positivem Testergebnis tatsächlich eine Erkrankung/Pathologie vorliegt.

$$LR+ = \frac{Sen}{1 - Spe} = \frac{\frac{a}{D}}{\frac{b}{ND}}$$

Negative Likelihood-Ratio (LR-): Wahrscheinlichkeit, dass bei negativem Testergebnis tatsächlich keine Erkrankung/Pathologie vorliegt.

$$LR- = \frac{1 - Sen}{Spe} = \frac{\frac{c}{D}}{\frac{d}{ND}}$$

Diagnostische Odds-Ratio (DOR): drückt aus, um wieviel größer das Odds (Wahrscheinlichkeit) bei Personen mit einem positivem Testergebnis (US-Befund) ist, eine Erkrankung (malignen Befund) tatsächlich zu haben (entsprechend der Referenzmethode) als bei jenen mit negativem Test- bzw. US-Ergebnis. Die DOR drückt die LR+ und LR- in einem singulären Messwert aus.

$$DOR = \frac{LR+}{LR-} = \frac{a \times d}{b \times c}$$

Die grafische Darstellung erfolgt mittels:

Forest-Plot: Grafische Darstellung aller Einzelergebnisse der berücksichtigten Studien und Darstellung des kombinierten (gepoolten) Ergebnisses.

Receiver-Operating-Characteristic (ROC) - Diagramm: Darstellung der Homogenität der Studienergebnisse (accuracy). Sensitivität (Ordinate) und Spezifität (Abszisse) ergeben einen Grenzwert für jede einzelne Studie, welche als Punkt im Diagramm dargestellt ist. Der gepoolte Grenzwert wird als Schnittpunkt der gepoolten Sensitivität (rote Linie) und Spezifität (grüne Linie) und deren 95%-Konfidenzintervall (unterbrochene Linien) dargestellt.

Asymmetrische Summary-Receiver-Characteristic (SROC)-Kurve: Darstellung der Trennschärfe der Tests bzw. deren gepoolter Ergebnisse (durchgezogene Linie) und dem 95%-Konfidenzintervall (unterbrochene Linien). Zusätzlich Berechnung der "Fläche unter der Kurve" (AUC – Area under the curve) als Maß für die Testgüte.

Die Berechnung erfolgte getrennt nach Zielgrößen (Läsionen oder Patienten) und getrennt nach US mit oder ohne KM im Vergleich zur Referenzmethode.

Weiters wurde eine Trennung danach vorgenommen, ob es sich um eine prätherapeutische Diagnostik oder um eine posttherapeutische Verlaufskontrolle handelte. Die posttherapeutischen Verlaufskontrollen wurden ausschließlich läsionsbezogen durchgeführt.

Unterschiede vor und nach USKM-Applikation wurden mittels zweiseitigem Student's t-Test für abhängige Stichproben durchgeführt (Signifikanzniveau:  $p \leq 0,05$ ).

Sofern die Daten mehrerer Auswerter in einer Studie angegeben waren, wurde das arithmetische Mittel errechnet.

## 5 Ergebnisse

### 5.1 Berechnung bezogen auf Patienten

Es wurden primär fünf Studien inkludiert [9-13]. Die Arbeit von Konopke et al aus dem Jahre 2005 wurde jedoch nicht weiter berücksichtigt, da aufgrund der Angaben in Material und Methode, die Daten dieser Publikation (Datenakquisition Januar 2003 – August 2003) auch in der 2007 erschienenen Arbeit enthalten sind (Datenakquisition Januar 2003 – April 2005).

Studie	Referenzmethode	USKM	Inkludierte Patienten (n)	Grants / Sponsoring *
Albrecht T, et al. (2001) Phase-inversion sonography during the liver-specific late phase of contrast enhancement: improved detection of liver metastases. AJR Am J Roentgenol 176:1191-1198. [10]	Single-Slice-CT	Levovist	62	Schering, Siemens
Albrecht T, et al. (2003) Improved detection of hepatic metastases with pulse-inversion US during the liver-specific phase of SHU 508A: Multicenter study. Radiology 227:361-370. [9]	Single-Slice-CT	Levovist	123	Schering, Philips, Medical Research Council (UK), Nat. Cancer Inst (Kanada)
Konopke R, et al. (2005) Kontrastmittelsonographie in der Detektion von Lebertumfahrungen – Vergleich zum intraoperativen Befund. Ultraschall Med 26:107-113. [12]	OP	SonoVue	56	k.A.
Konopke R, et al. (2007) Contrast-enhanced ultrasonography to detect liver metastases: A prospective trial to compare transcutaneous unenhanced and contrast-enhanced ultrasonography in patients undergoing laparotomy. Int J Colorectal Dis 22:201-207. [11]	OP	SonoVue	100	k.A.
Larsen LP, et al. (2006) The value of contrast enhanced ultrasonography in detection of liver metastases from colorectal cancer: A prospective double-blinded study. Eur J Radiol. 2006 Dec 26; [Epub ahead of print]. [13]	MDCT, IOUS, Histo	SonoVue	461	The Danish Cancer Society and Aarhus County.
		<b>Insgesamt:</b>	746	

Tab. 4: Studien zur Evaluation des USKM mit patientenbezogenen Daten (Abkürzungen siehe Text). Die Arbeit von Konopke et al. aus dem Jahre 2005 wurde nicht berücksichtigt, da die Daten in der Arbeit aus dem Jahre 2007 inkludiert sind.

\* Grants und Sponsoring entsprechend Angaben auf der Publikation

Insgesamt wurden in die Analyse vier Publikationen mit 746 Patienten inkludiert [9-11,13]. Die Referenzmethoden waren: Single-Slice CT, Operation (OP), Intraoperativer Ultraschall (IOUS) und/oder histologische Verifikation.

In beiden Publikationen von Albrecht et al. [9,10] wurde das USKM Levovist® (SHU 508A) der Firma Schering untersucht. In den drei anderen Studien wurde SonoVue® der Firma Bracco verwendet.

Ein Vergleich der Kontrastmittel untereinander erscheint bei der geringen Anzahl der inkludierten Publikationen nicht sinnvoll. Darüber hinaus ist das Kontrastmittel Levovist® nur von einer Autorengruppe verwendet worden.

### **5.1.1 Möglicher Bias**

#### **5.1.1.1 Publikationsbias**

Die Arbeiten von Albrecht et al [9,10] sind in einem Abstand von 2 Jahren entstanden. Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass die Daten der Publikation aus dem Jahre 2003 auch Patientendaten enthalten, die bereits in der Publikation 2001 inkludiert sind. Die Datenakquisition der 2003 publizierten Arbeit erfolgte im Jahre 1999, in der 2001 publizierten Arbeit gibt es keine Angaben über den Zeitraum der Datenakquisition. Weiters ist nicht auszuschließen, dass Studienergebnisse, die kein positives Ergebnis zu Gunsten der USKM brachten, gar nicht publiziert wurden.

#### **5.1.1.2 Methodischer Bias**

In den Arbeiten von Albrecht et al [9,10] wurde als Referenzmethode ein Einzelzeilen-CT Gerät (Single-Slice-CT) verwendet. Diese Geräte weisen im Vergleich zu den Mehrzeilengeräten (Multi-Detector CT, MDCT), wie sie von Larsen et al. [13] verwendet wurden, eine geringere Ortsauflösung und somit geringere Sensitivität und Spezifität bei der Detektion von Läsionen, insbesondere im Niedrigkontrastbereich, auf. Die höchste Genauigkeit der Referenzmethoden haben sicher die intraoperative Evaluation, inklusive intraoperativer Ultraschall (IOUS), wie sie von Konopke und Larsen verwendet wurden [11,13].

Keine Publikation bewertet die Untersuchungsqualität der Sonografien, insbesondere wird nicht berichtet, inwieweit die Leber bei den Patienten zur Gänze einsehbar war oder z.B. subdiaphragmale Leberabschnitte nicht zur Gänze eingesehen werden konnten.

#### **5.1.1.3 Sponsor Bias**

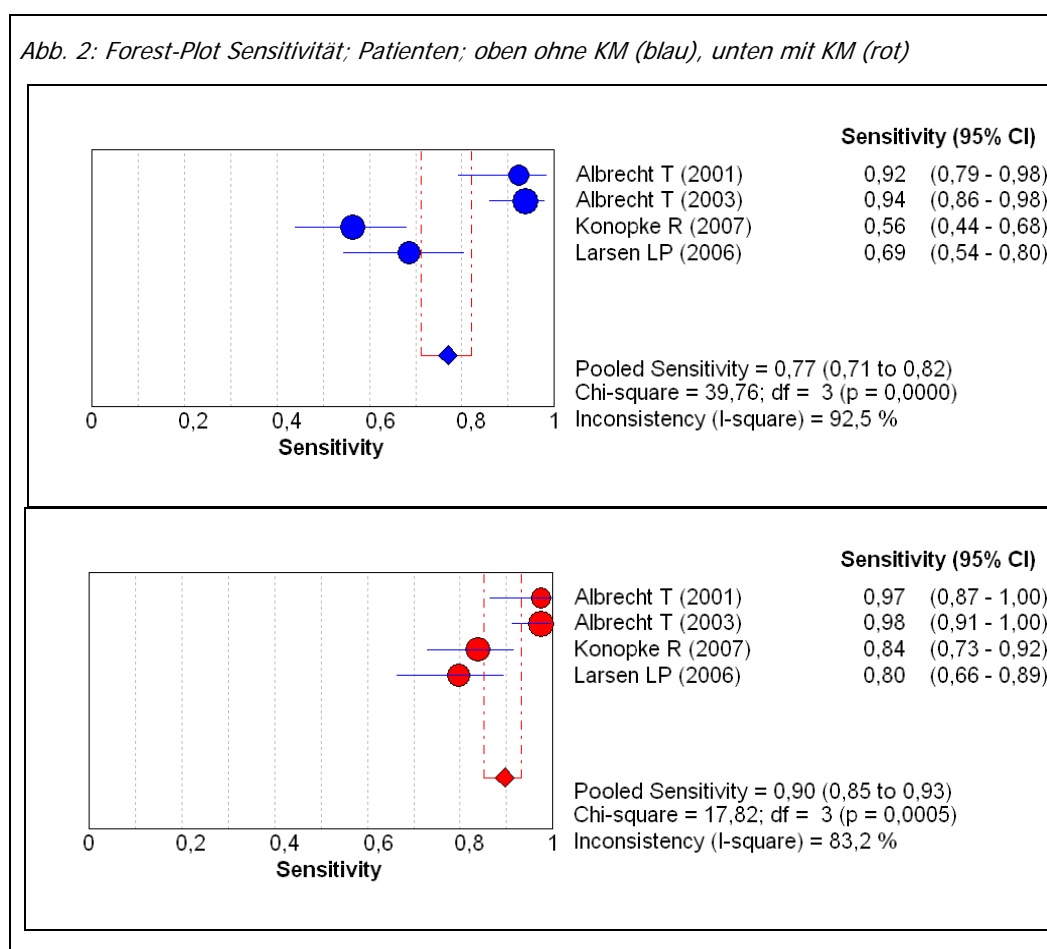
Die Arbeiten von Albrecht und Mitarbeitern [9,10] wurden, entsprechend Angaben der Autoren, von der Firma Schering und somit vom Hersteller des USKM Levovist® unterstützt. Weiters bestehen bei diesen Arbeiten Unterstützung der Sonografie-Geräte Herstellerfirmen Philips und Siemens sowie von staatlichen Institutionen.

Die Arbeit von Larsen und Kollegen [13] wurde von staatlichen Institutionen gefördert. Konopke und Mitarbeiter machten in beiden Arbeiten keine Angaben zu etwaigen Unterstützungen [11,12].

### 5.1.2 Vergleich Sensitivität

Bei den inkludierten Arbeiten zeigte sich, bezogen auf die Patienten, bei denen ein Malignom suspekt wurde, eine gepoolte Sensitivität, gewichtet nach untersuchten Patienten vor USKM Applikation von 77% (95%CI: 0,71 – 0,82), nach USKM Verabreichung von 90% (95%CI: 0,85 – 0,93) (Abb. 2).

Die Werte zeigten statistisch keine signifikanten Unterschiede ( $p=0,119$ ), wobei hier in erster Linie die große Streuung der insgesamt wenigen Einzelwerte relevant ist.



Daten: Anhang, Seite 49.

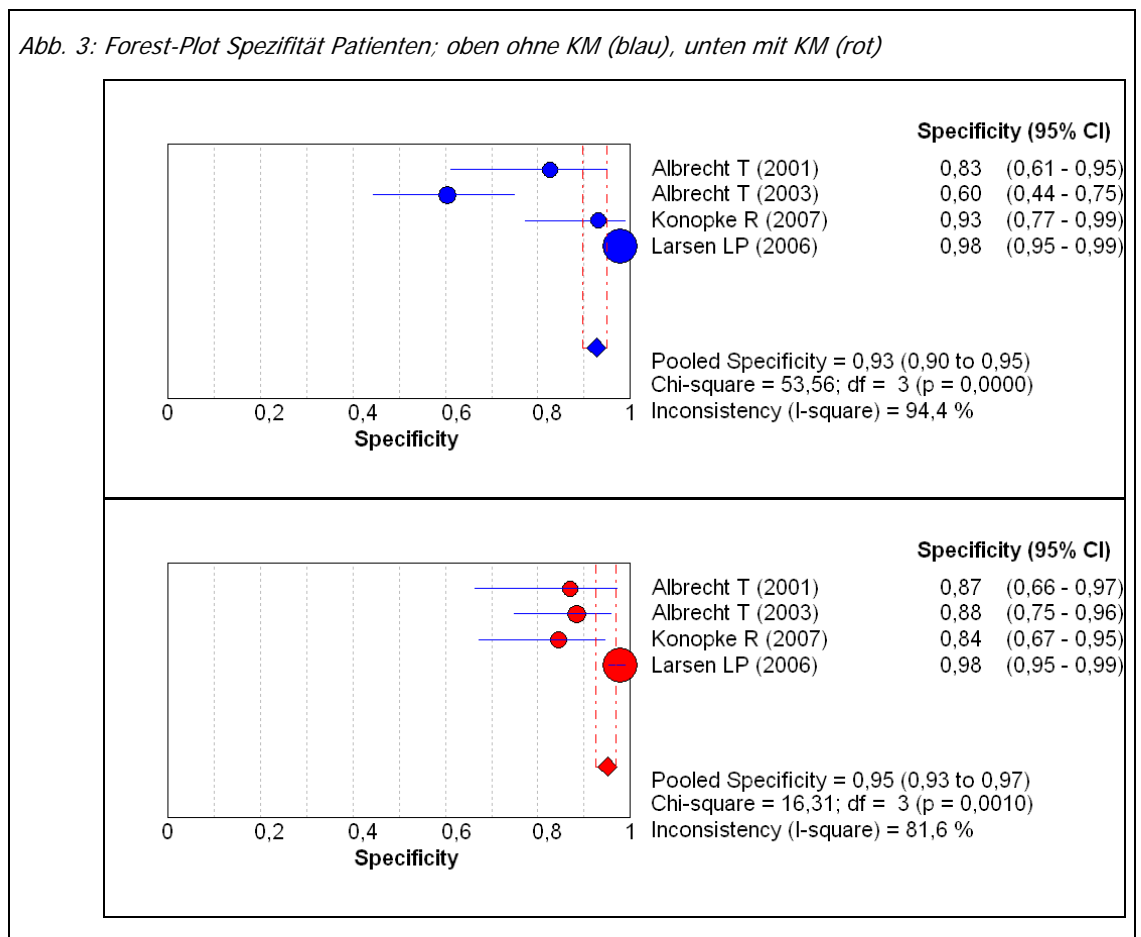
Die höhere Sensitivität und Spezifität der Sonografie im Vergleich zur Referenzmethode in den Arbeiten von Albrecht et al. lässt sich mit der bereits erwähnten geringeren Genauigkeit des Ein-Zeilen-CTs, welches von Albrecht

und Mitarbeitern [9,10] verwendet wurde, im Vergleich zu den von Konopke und Larsen [11,13] verwendeten Referenzmethoden erklären.

### 5.1.3 Vergleich Spezifität

Die gepoolte Spezifität gewichtet nach untersuchten Patienten, betrug vor KM-Applikation 93% (95%CI: 0,90 – 0,95), nach KM-Applikation 95% (95%CI: 0,93 – 0,97) (Abb. 3).

Der Unterschied zwischen den Werten vor und nach USKM-Applikation war statistisch nicht signifikant ( $p=0,519$ )

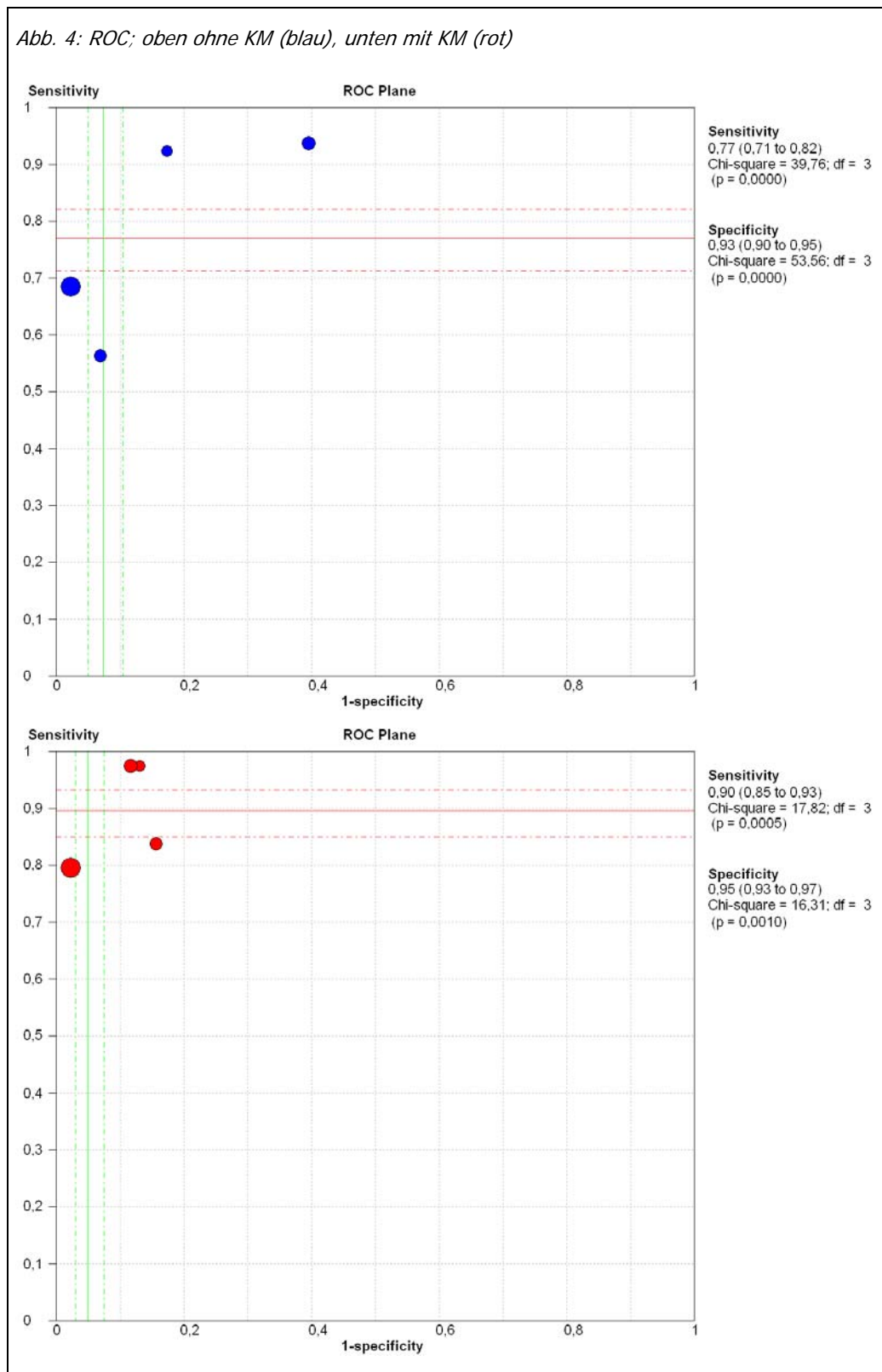


Daten: Anhang, Seite 51.

In Abbildung 4 sind Sensitivität und Spezifität als ROC-Fläche mit entsprechendem 95%-Konfidenzintervall dargestellt.

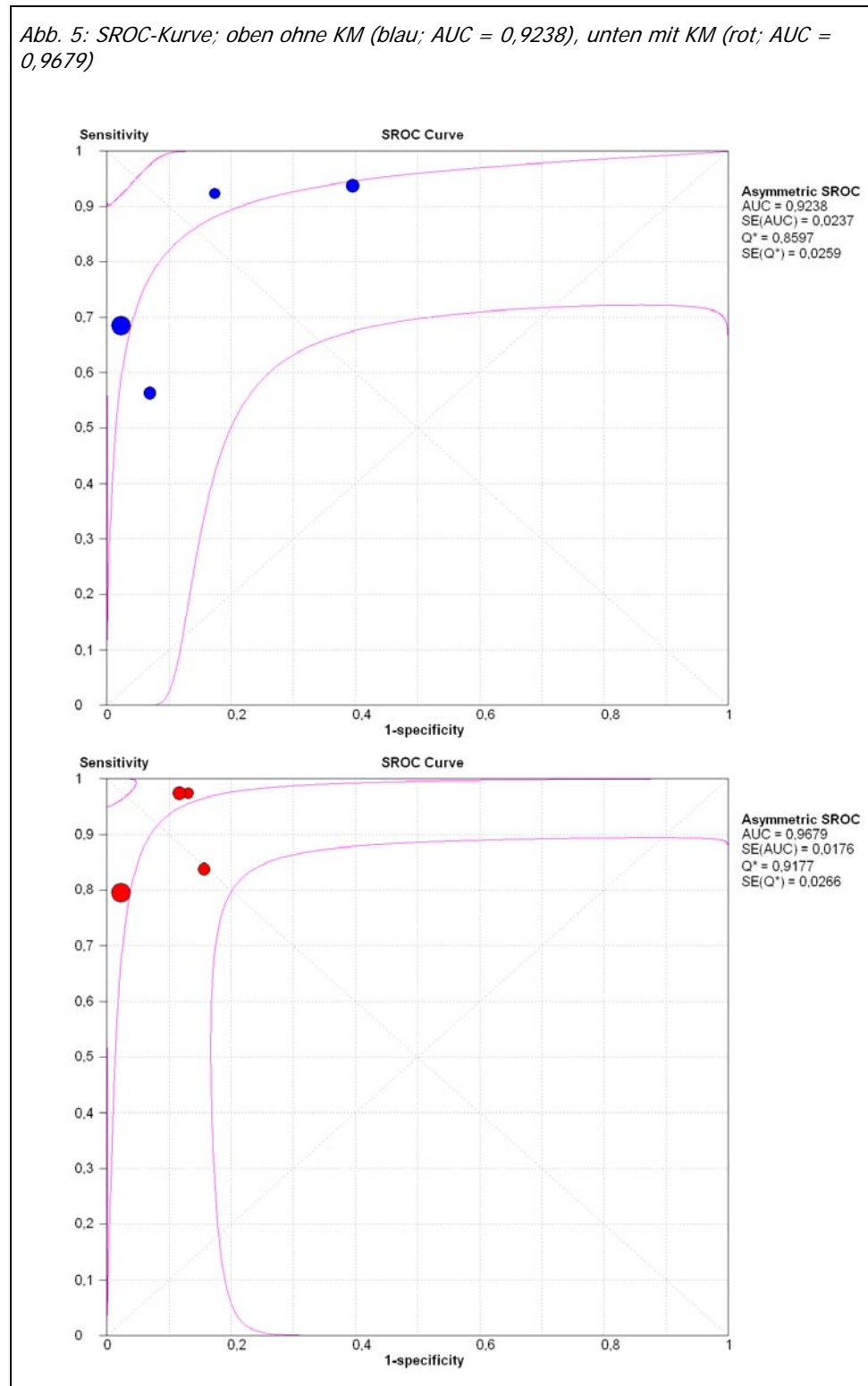


Abb. 4: ROC; oben ohne KM (blau), unten mit KM (rot)



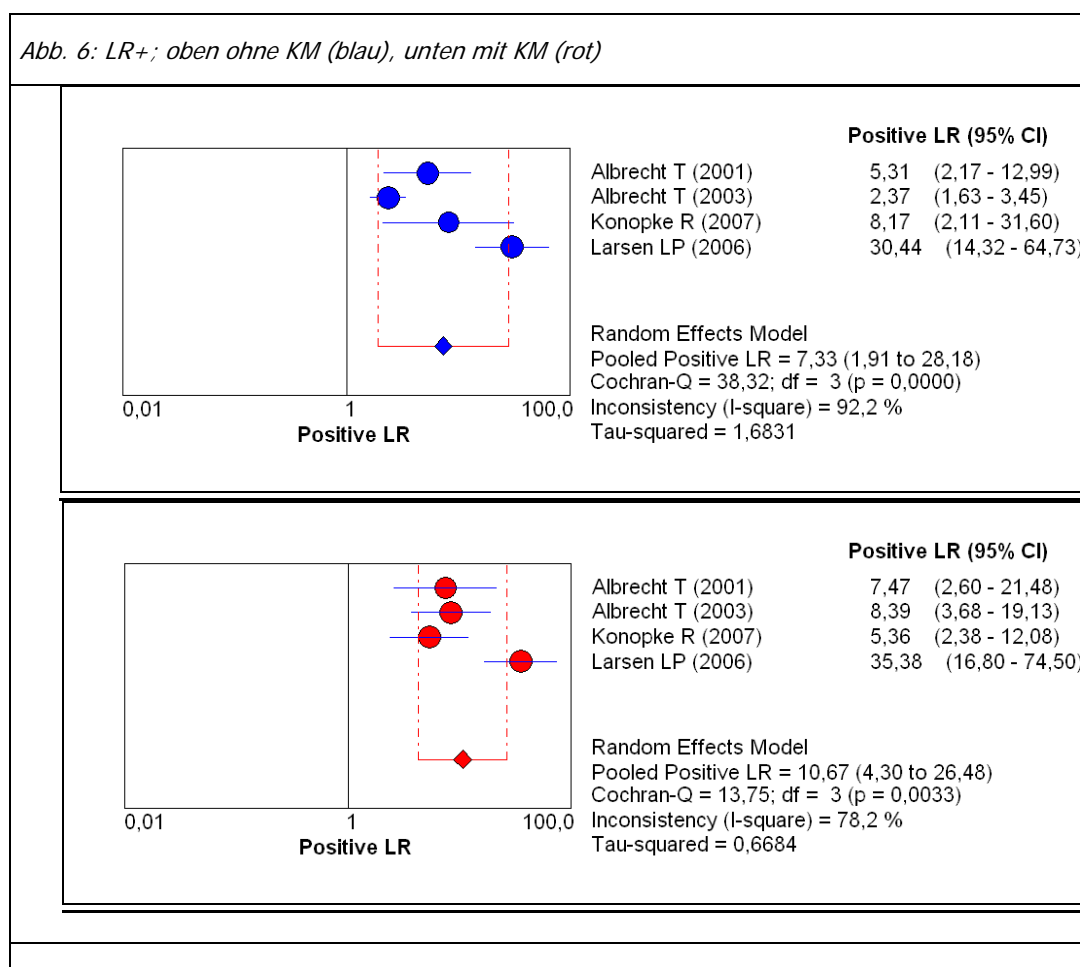
In Abbildung 5 sind die Ergebnisse als asymmetrische Summary-Receiver-Operating-Characteristics (SROC) mit 95% Konfidenzintervall dargestellt.

Abb. 5: SROC-Kurve; oben ohne KM (blau;  $AUC = 0,9238$ ), unten mit KM (rot;  $AUC = 0,9679$ )



### 5.1.4 Vergleich positive Likelihood-Ratio

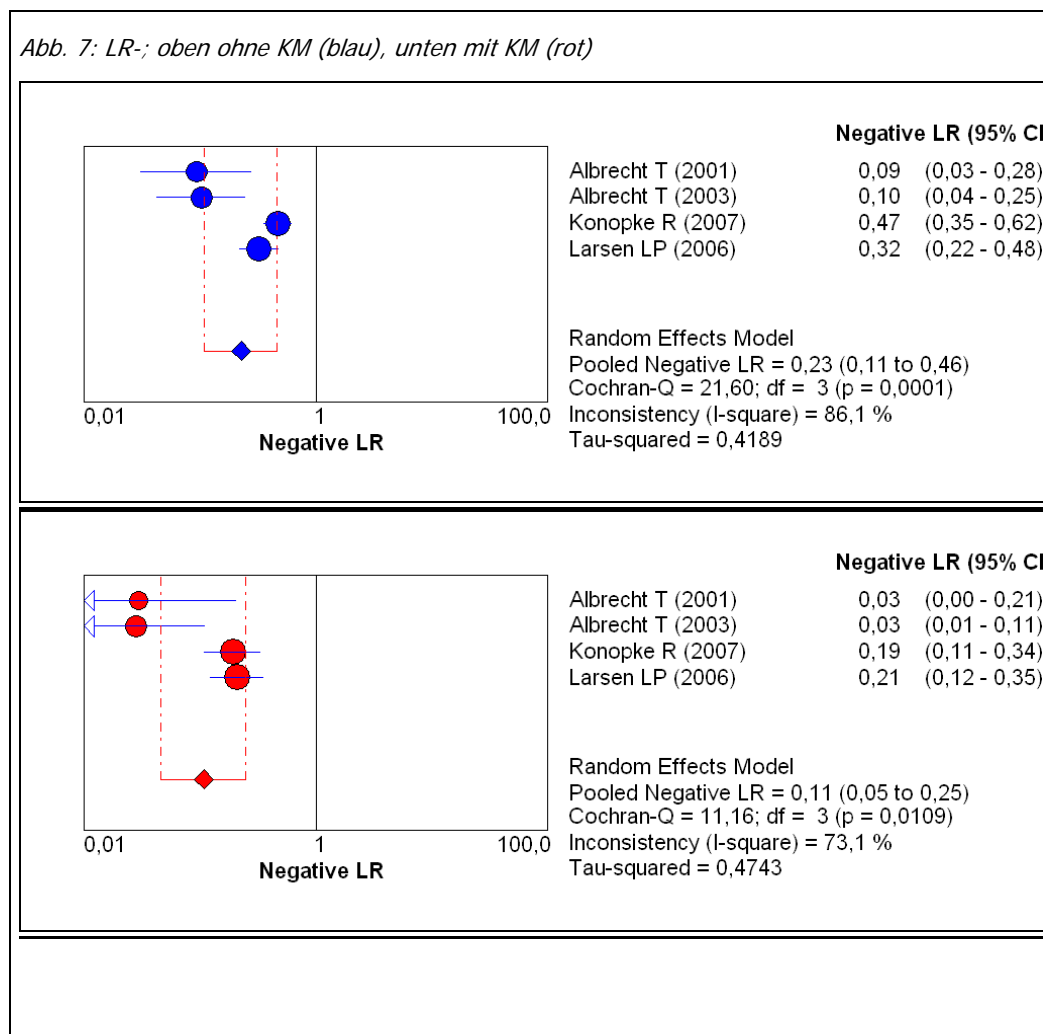
Die positive Likelihood-Ratio (LR+) zeigte sowohl vor als auch nach der USKM-Gabe eine breite Streuung. Die gepoolte LR+ (Abb. 6), gewichtet nach untersuchten Patienten, betrug vor KM Applikation 7,33 (95%CI: 1,91 – 28,18), nach USKM-Applikation 10,67 (95%CI: 4,30 – 26,48). Insgesamt kann also durch die KM Applikation eine mäßige bis gute Verbesserung der Nachtest-Wahrscheinlichkeit erzielt werden.



Daten: Anhang, Seite 53.

### 5.1.5 Vergleich negative Likelihood-Ratio

Die gepoolte negative Likelihood-Ratio LR- (Abb. 7), gewichtet nach untersuchten Patienten, betrug vor KM Applikation 0,23 (95%CI: 0,11 – 0,46), nach USKM-Applikation 0,11 (95%CI: 0,05 – 0,25).



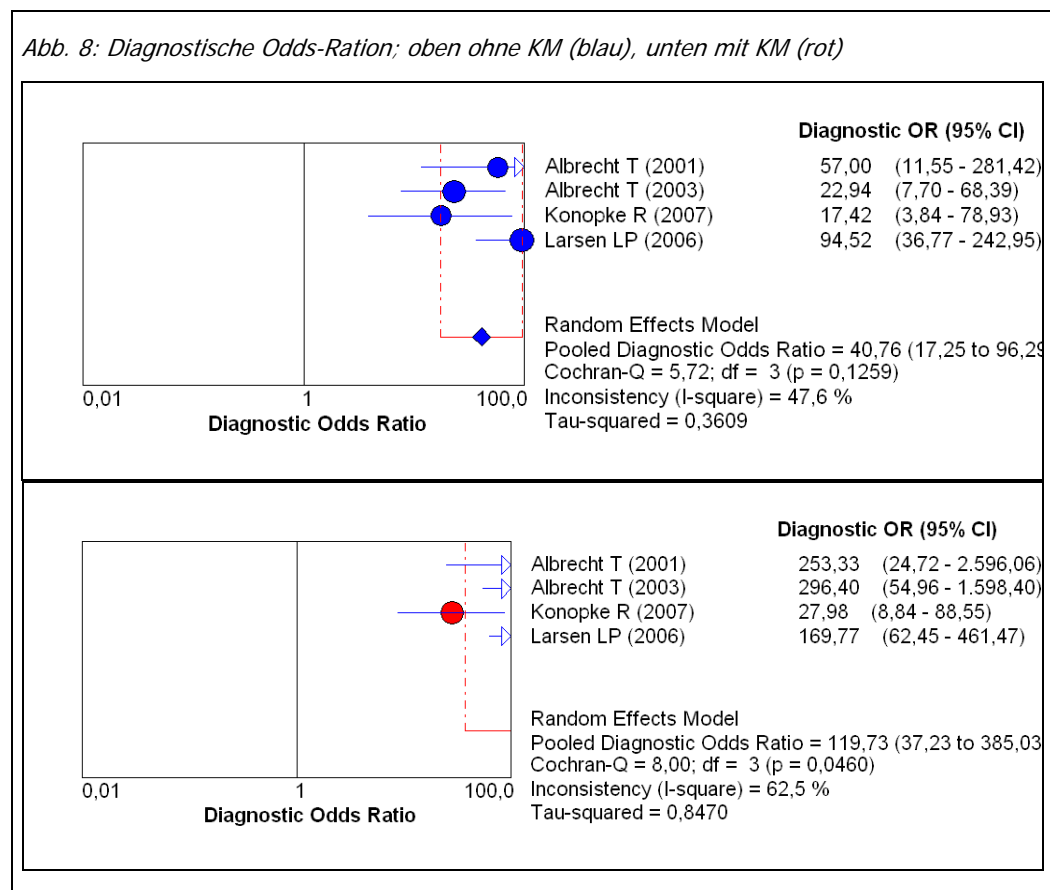
Daten: Anhang, Seite 55.

Die LR- zeigte sich nach USKM Applikation günstiger als ohne USKM-Gabe. Auch hier kommt eine deutliche Streuung zum Tragen, wobei die relativ besseren Werte der Arbeiten von Albrecht et al [9,10] u.U. auf die Referenzmethoden zurückzuführen sind.

### 5.1.6 Vergleich diagnostische Odds Ratio

Die diagnostische Odds-Ratio (DOR) zeigte eine bessere diskriminatorische Fähigkeit des Ultraschalls nach USKM Applikation.

Die gepoolte DOR (Abb. 8), gewichtet nach untersuchten Patienten, betrug vor KM Applikation 40,76 (95%CI: 17,25 – 96,29), nach KM-Gabe 119,73 (95%CI: 37,23 – 385,03). Der T-Test für gepaarte Stichproben zeigte keinen statistisch signifikanten Unterschied ( $p=0,100$ ), wobei hier allerdings die sehr geringe Anzahl der Messpunkte (Studien) und die Streuung der Messwerte zu berücksichtigen ist.



Daten: Anhang, Seite 57.

## 5.2 Berechnung bezogen auf Läsionen

Es wurden zwölf Studien inkludiert [14-25]. Im Vergleich zur patientenbezogenen Auswertung hatten die läsionenbezogenen Publikationen die Charakterisierung der Läsionen, also deren Dignitätsbeurteilung zum Inhalt. Aus diesem Grund wurde in vielen Publikationen auch nur eine Läsion pro Patient ausgewertet.

Studie	Referenzmethode	USKM	Patienten (n)	Läsionen (n)	Grants / Sponsoring *
Bartolotta TV, et al. (2006) Characterization of hypoechoic focal hepatic lesions in patients with fatty liver: diagnostic performance and confidence of contrast-enhanced ultrasound. European radiology. Epub ahead print  Zwischenzeitlich in der Printversion erschienen: Eur Radiol (2007) 17:650-661. [14]	CT, MRT, US, CEUS Kombination	SonoVue	105	105	k.A.
Beissert M, et al. (2002) Comparison of B-mode and conventional colour/power Doppler ultrasound, contrast-enhanced Doppler ultrasound and spiral CT in the diagnosis of focal lesions of the liver: Results of a multicentre study. Ultraschall Med 23:245-250. [15]	Single-Slice-CT und weitere Diagnostik ohne Spezifikation	Levovist	90	60	Grant von Schering, 1 Co-Autor ist Scheringmitarbeiter
Bryant TH, et al. (2004) Improved characterization of liver lesions with liver-phase uptake of liver-specific microbubbles: prospective multicenter study. Radiology 232:799-809. [17]	Single-Slice-CT, MRT, Biopsie	Levovist	176	142	Siemens
Hohmann J, et al. (2003) Charakterisierung fokaler Leberläsionen mit kontrastmittelgestütztem "low MI real time" Ultraschall mit SonoVue. Rofo 175:835-843. [16]	CT, MRT, Histo, IOUS	SonoVue	63	63	k.A.
Leen E, et al. (2002) Multi-centre clinical study evaluating the efficacy of SonoVue (BR1), a new ultrasound contrast agent in Doppler investigation of focal hepatic lesions. Eur J Radiol 41:200-206. [19]	CT, MRT	Sonovue	70	70	1 Co- sowie der Seniorautor sind Mitarbeiter der Firma Bracco
Lemke AJ, et al. (2004) Charakterisierung von Lebertumoren durch kontrastverstärkte Sonographie und digitale Graustufenbestimmung. Rofo 176:1607-1616. [20]	Histo, OP, Klinik	SonoVue	50	50	Deutsche Forschungsgemeinschaft
Kim SH, et al. (2005) Value of contrast-enhanced sonography for the characterization of focal hepatic lesions in patients with diffuse liver disease: receiver operating characteristic analysis. AJR Am J Roentgenol 184:1077-1084. [21]	CT, MRT, Histo, Labor	Levovist	75	75	k.A.

Meloni MF, et al. (2001) Hepatocellular carcinoma treated with radiofrequency ablation: comparison of pulse inversion contrast-enhanced harmonic sonography, contrast-enhanced power Doppler sonography, and helical CT. AJR Am J Roentgenol 177:375-380. [22]	CT, US, CEUS Kombination	Levovist	35	43	k.A.
Quaia E, et al. (2004) Comparison of diagnostic performance of unenhanced vs Sono Vue - Enhanced ultrasonography in focal liver lesions characterization. The experience of three Italian centers. Radiol Med (Torino). 2004 Jul-Aug; 108(1-2):71-81. [23] ***	Histo, CT, MRT	SonoVue	57	60	k.A.
von Herbay A, et al. (2002) Late-phase pulse-inversion sonography using the contrast agent levovist: Differentiation between benign and malignant focal lesions of the liver. AJR Am J Roentgenol 179:1273-1279. [25]	CT, MRT, Histo, Szinti	Levovist	67	67	Deutsche Krebshilfe
von Herbay A, et al. (2004) Real-time imaging with the sonographic contrast agent SonoVue: differentiation between benign and malignant hepatic lesions. J Ultrasound Med 23:1557-1568. [24]	CT, MRT, Histo, Szinti	SonoVue	124	124	Deutsche Krebshilfe
Xu HX, et al. (2006) Characterization of small focal liver lesions using real-time contrast-enhanced sonography: diagnostic performance analysis in 200 patients. J Ultrasound Med 25:349-361. [18]	Histo, CT, MRT	SonoVue	200	200	k.A.
		<b>Insgesamt:</b>	1.120	1.059	

Tab. 5: Studien zur Evaluation des USKM mit läsionenbezogenen Daten (Abkürzungen siehe Text).

\* Grants und Sponsoring entsprechend Angaben in der Publikation

\*\* Die Studie von Meloni und Mitarbeitern war die einzige inkludierte Arbeit, die sich mit der Evaluation posttherapeutischer Resttumoren beschäftigte.

\*\*\* Die Studie von Quaia et al (2004) lag lediglich als englischsprachiges Abstract vor, aus dem die reviewrelevanten Daten entnommen werden konnten.

Insgesamt wurden in den 12 Arbeiten 1.059 intrahepatale Läsionen in 1.120 Patienten inkludiert. In 7 Studien wurde bei 669 Patienten dass USKM SonoVue® appliziert [14,16,18-20,23,24], in Publikationen wurde das USKM Levovist® der Firma Schering untersucht [15,17,21,22,25].

## 5.2.1 Möglicher Bias

### 5.2.1.1 Methodischer Bias

Alle Arbeiten legen ihre Referenz nach einer Kombination, partiell nicht näher definierter, diagnostischer Kriterien fest. In vier Publikationen wurden nicht

näher spezifizierte Laborwerte oder der klinische Verlauf herangezogen um die Dignität singularer intrahepataler Läsionen zu bestimmen [14,15,20,21]. In acht Publikationen wurde u.a. die Computertomografie herangezogen, um eine definitive Diagnose zu stellen, wobei die Art der CT-Technologie (Ein- oder Mehrzeilen-CT-Gerät) nicht näher spezifiziert wurde und somit eine Beurteilung der technischen Qualität der Referenzmethode nicht möglich ist [14,16,18,19,21,23-25].

Als methodisch besonders problematisch muss die Inkludierung der zu evaluierenden Verfahren gesehen werden, bei dem der Ultraschall bzw. die USKM-verstärkte Untersuchung in die Enddiagnose und somit in die Referenz miteinbezogen wurde [14,22].

Auch bei den hier erwähnten Publikationen wurde die Untersuchungsqualität der Sonografie nicht adäquat berücksichtigt, insbesondere wurde nicht berichtet, inwieweit die Leber bei den Patienten zur Gänze einsehbar war oder z.B. subdiaphragmale Leberabschnitte nicht zur Gänze eingesehen werden konnten.

#### **5.2.1.2 Sponsor Bias**

Die Arbeit von Beissert und Mitarbeitern [15] wurde, entsprechend Angaben der Autoren, von der Firma Schering und somit vom Hersteller des USKM Levovist® unterstützt. Darüber hinaus hat ein Mitarbeiter der Firma Schering als Co-Autor an der Publikation aktiv mitgewirkt.

In der Arbeit von Leen et al [19] ist ein Co-Autor Mitarbeiter der Firma Bracco (Mailand, Italien). Ein weiterer Mitarbeiter der Firma Bracco (Genf, Schweiz) ist Senior-Autor, und somit jener Autor, der in der Regel die wissenschaftliche "Oberaufsicht" und Letztverantwortung hat. Ob darüber hinaus Geld- oder Sachaufwendungen zur Durchführung der Studie seitens der Firma beigebracht wurden, wird nicht erwähnt.

### **5.2.2 Interrater-Reliabilität**

Die Interrater-Reliabilität wurde in 5 Arbeiten evaluiert. Während sie bei Bryant und Leen sowohl vor als auch nach USKM-Applikation mäßig gut ist ( $\kappa <$



0,70), zeigte sich bei von Herbay eine Verbesserung der Interrater-Reliabilität von mäßig auf gut nach USKM-Gabe ( $\kappa > 0,70$ ). Nur bei Bartolotto ist die Interrater-Reliabilität sowohl vor als auch nach KM-Applikation mit  $\kappa > 0,70$  als gut zu bezeichnen. Bei allen Autoren findet sich jedoch eine signifikante Steigerung der Interrater-Reliabilität nach USKM-Gabe ( $p=0,011$ ) (siehe Tab. 6).

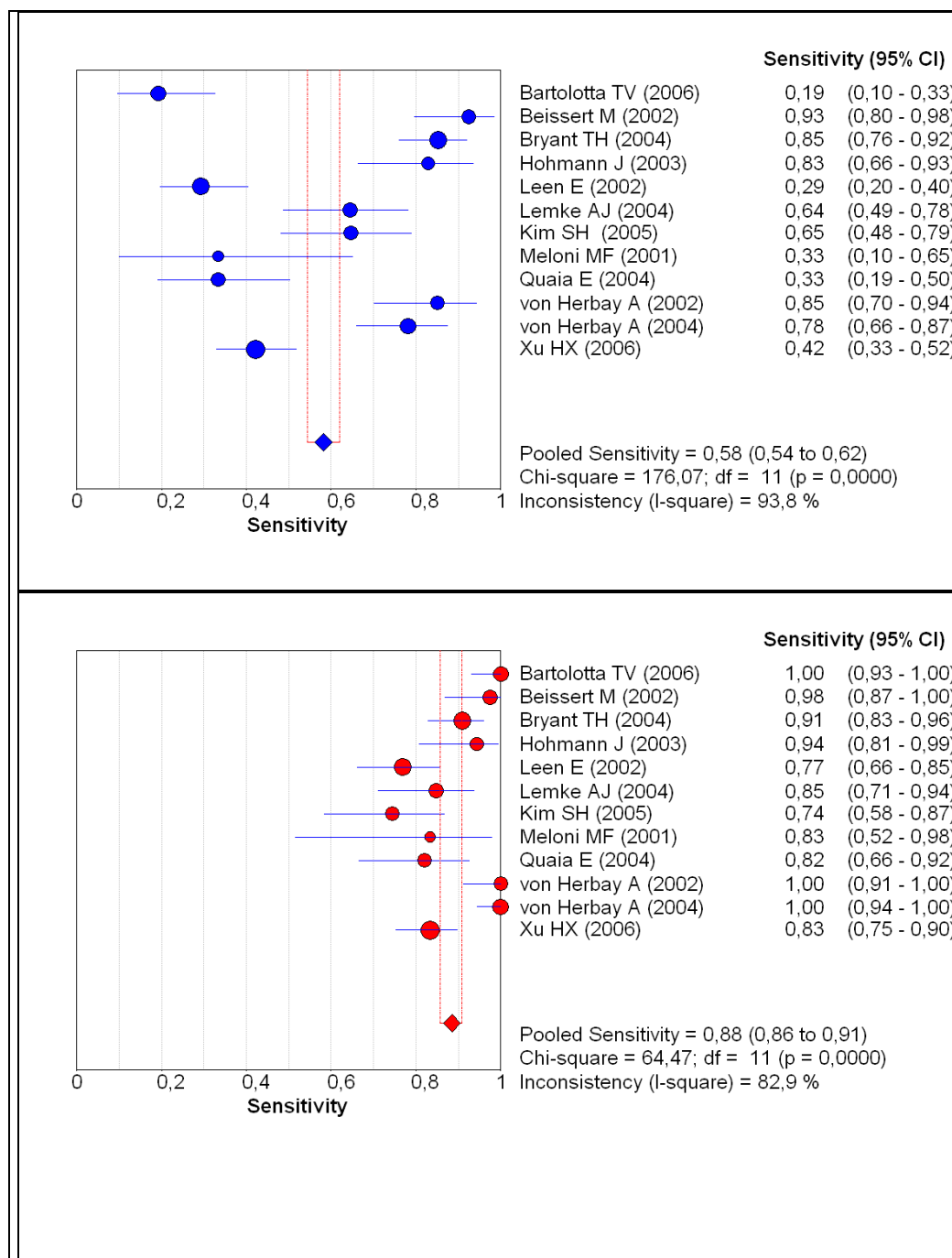
Autor	Interraterreabilität	
	vor USKM ( $\kappa$ )	nach USKM ( $\kappa$ )
Bartolotta [14]	0,75	0,88
Bryant [17]	0,44	0,62
Kim [21]	0,66	0,92
von Herbay [25]	0,47	0,95
Xu [18]	0,43	0,72

Tab. 6: Interrater-Reliabilität vor und nach USKM Applikation. Die Werte wurden, sofern nicht zweistellig angegeben, gerundet.

### 5.2.3 Vergleich Sensitivität

Die gepoolte Sensitivität, gewichtet nach untersuchten Läsionen, betrug vor KM Applikation 58% (95%CI: 0,54 – 0,62), nach USKM-Gabe 88% (95%CI: 0,86 – 0,91). Der Unterschied zwischen der Untersuchung vor und nach USKM Applikation, bezogen auf die Referenzmethode, zeigte einen statistisch signifikanten Unterschied ( $p=0,001$ ) (Abb. 9).

Abb. 9: Forest-Plot Sensitivität Läsionen; oben ohne KM (blau), unten mit KM (rot)



Daten: Anhang, Seite 59.

Der Anstieg der Sensitivität nach USKM-Gabe reicht von 5% bis 81% (siehe Abb. 10). Die Studien mit dem höchsten Anstieg (81% und 50%) waren jene Publikationen, bei denen die kontrastmittelverstärkte Sonografie selbst in den Goldstandard eingeflossen ist. Die Arbeit von Quaia (Anstieg: 49%) [23] liegt nur als englischsprachiges Abstract vor, sodass hier nur eingeschränkt beurteilt werden kann. Die Arbeit von Leen und Mitarbeitern [19], also jene Arbeit,

bei der Mitarbeiter der Firma Bracco aktiv in die Publikation involviert waren, zeigte einen Anstieg der läsionenbezogenen Sensitivität von 48%.

Die Arbeit, die von Schering finanziell gefördert und bei der auch Mitarbeiter der Firma als Co-Autoren involviert waren [15] zeigte die geringste Steigerung zwischen nativer und USKM-verstärkter Sonografie.

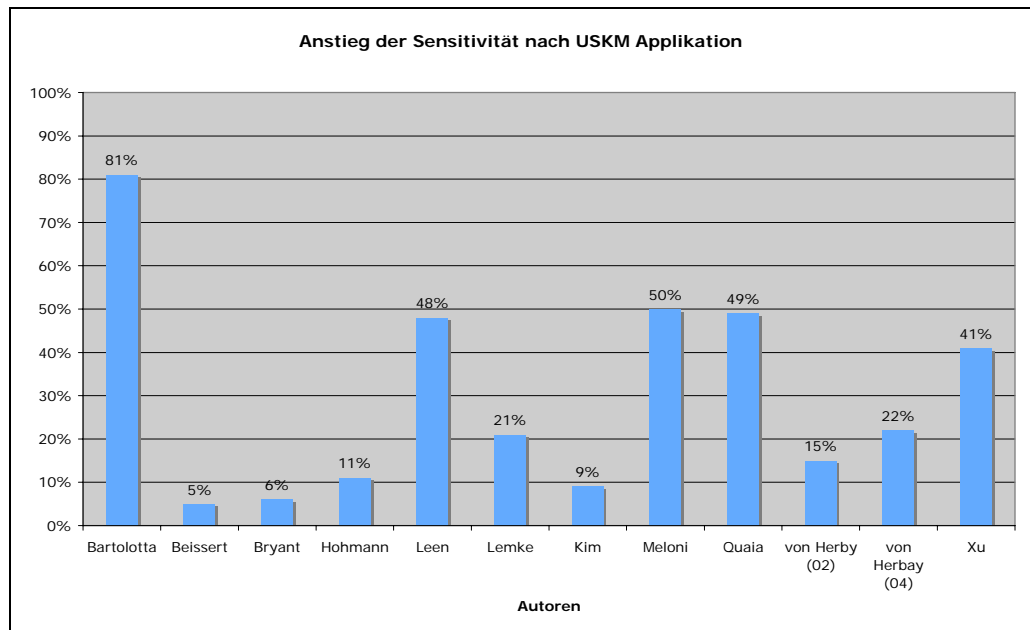
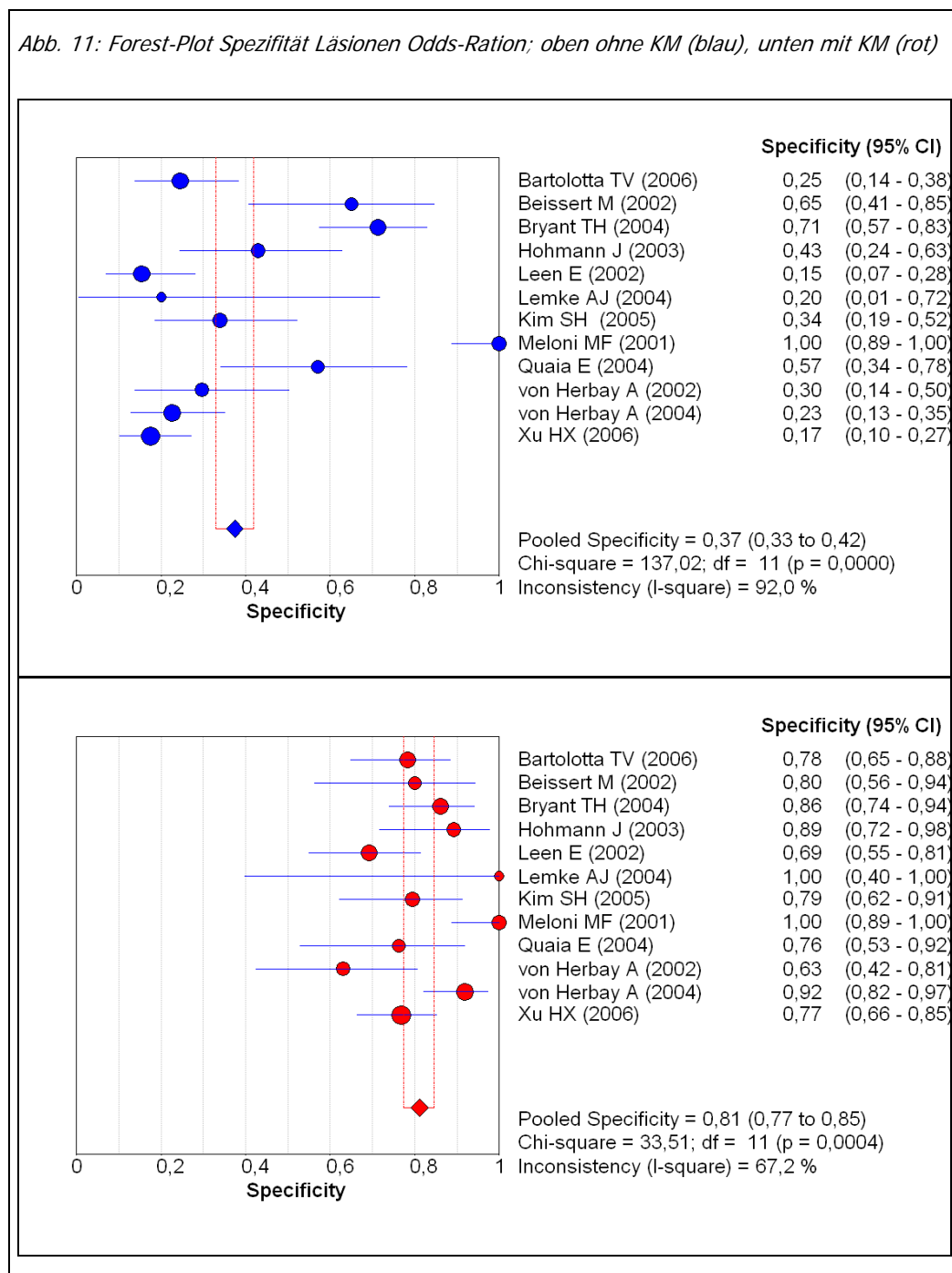


Abb. 10: Anstieg der Sensitivität nach USKM Gabe im Vergleich zur "nativen" Sonografie.

## 5.2.4 Vergleich Spezifität

Die gepoolte Spezifität (Abb. 11), gewichtet nach untersuchten Läsionen, betrug vor KM-Applikation 37% (95%CI: 0,33 – 0,42), nach USKM-Gabe 81% (95%CI: 0,77 – 0,85). Der Unterschied ist statistisch signifikant ( $p=0,0001$ ).



Daten: Anhang, Seite 61.

Die Abbildungen 12 und 13 stellen die Sensitivität und Spezifität als ROC und SROC-Kurven jeweils mit 95% Konfidenzintervall dar. Die SROC-Kurve wurde asymmetrisch abgebildet.

Abb. 12: ROC; oben ohne KM (blau), unten mit KM (rot).

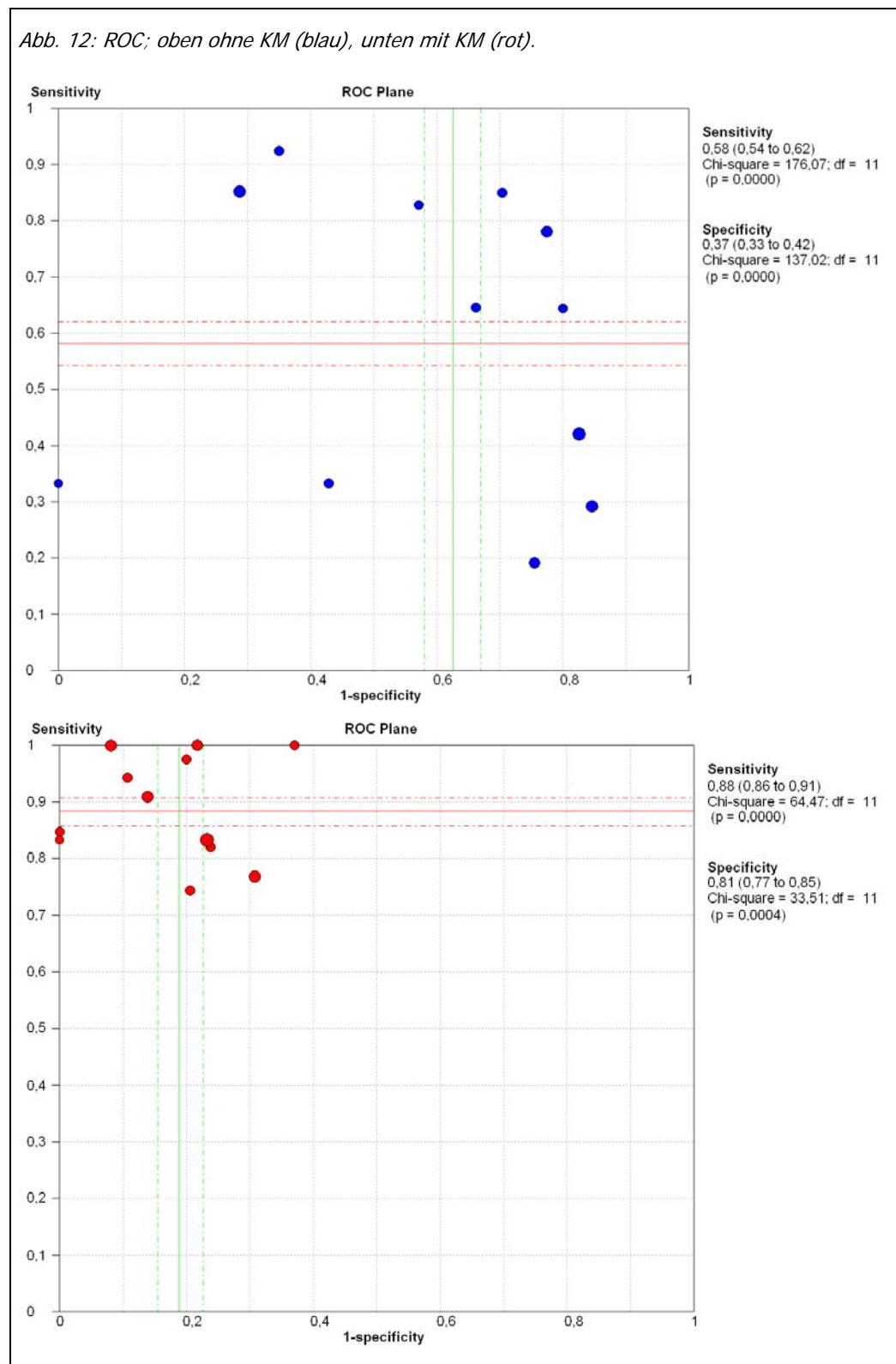
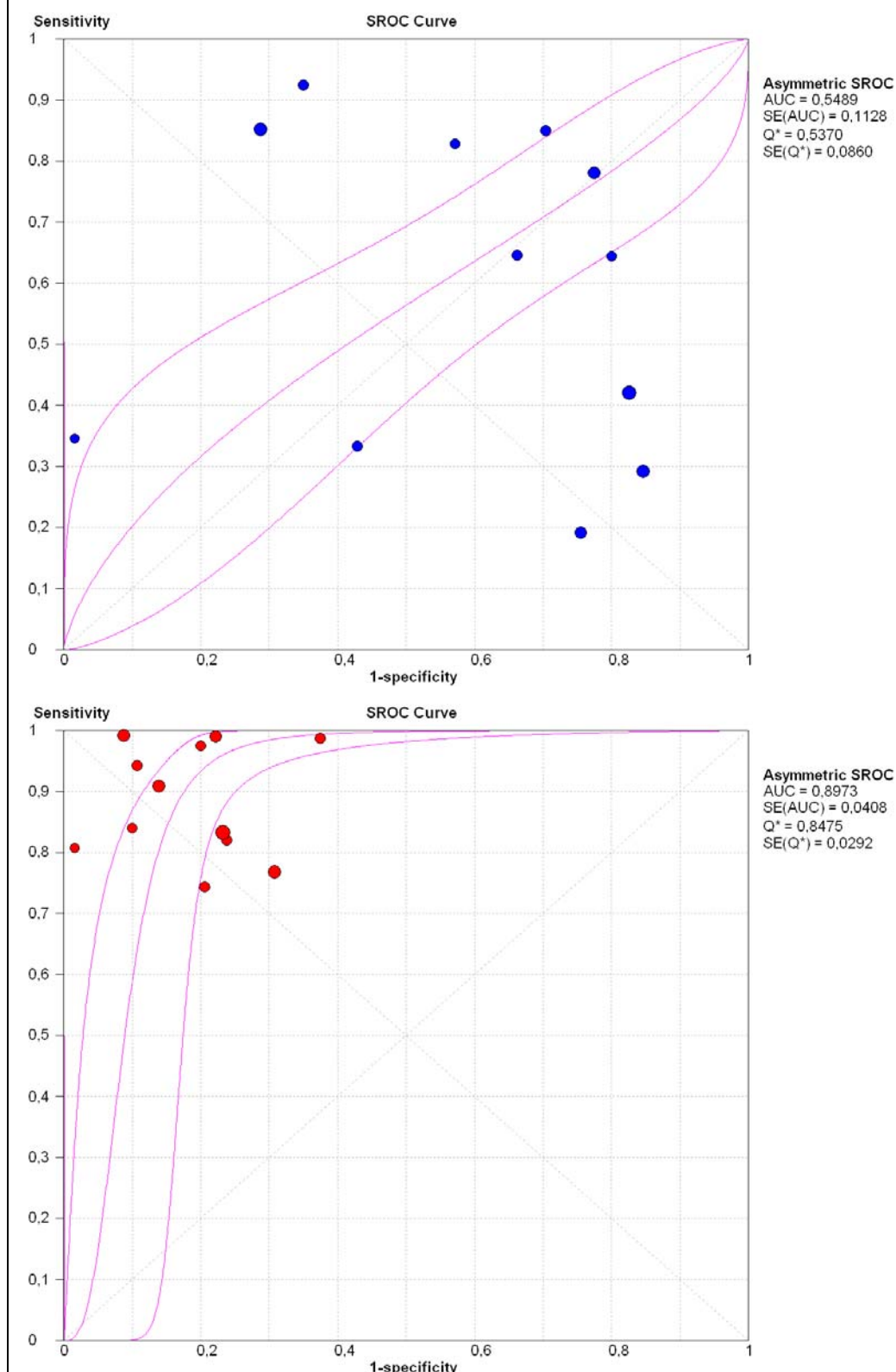


Abb. 13: Asymmetrische SROC-Kurve mit Konfidenzintervall; Läsionen; oben ohne KM (blau;  $AUC = 0,0860$ ), unten mit KM (rot;  $AUC = 0,8973$ ).



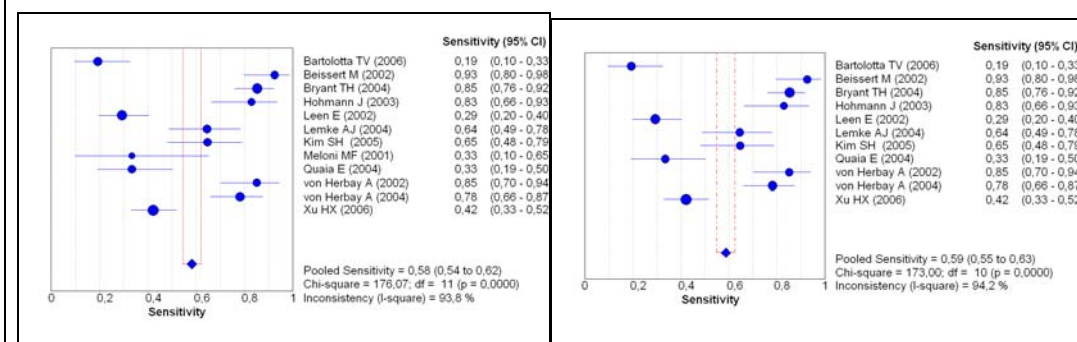
### 5.2.4.1 Vergleich Sensitivität und Spezifität ohne posttherapeutische Studien

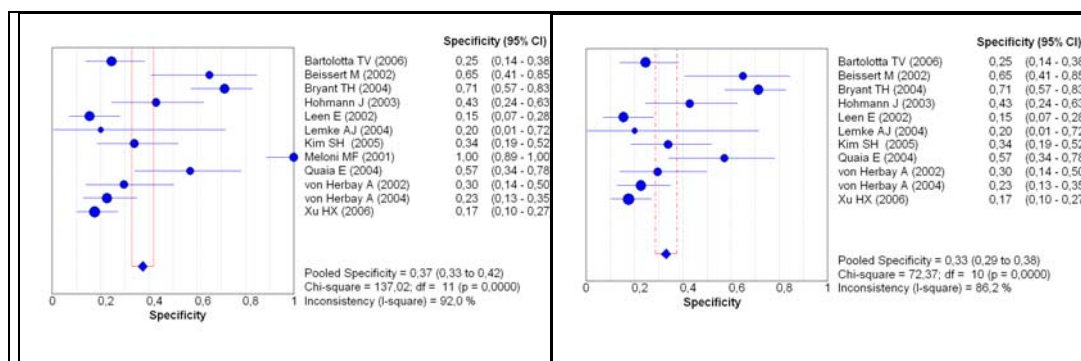
Prinzipiell sind Patienten, bei denen maligne intrahepatale Läsionen bekannt sind, von jenen zu trennen, bei denen nach selbigen gefahndet werden muss. Während bei Letzteren Läsionen detektiert und in weiterer Folge klassifiziert werden müssen, ist bei Ersteren bei Zustand nach perkutaner Ablation nach vitalem Resttumorgewebe zu fahnden. Da entsprechend den In- und Exklusionskriterien nur eine Arbeit mit posttherapeutischer Verlaufskontrolle in diesen Review aufgenommen wurde, wurde diese mit den anderen läsionenbezogenen Arbeiten gemeinsam ausgewertet. In diesem Abschnitt soll überprüft werden, inwieweit die Werte durch die eine posttherapeutische Studie von Meloni und Mitarbeiter [22] beeinflusst werden.

Die gepoolte Sensitivität (Abb. 14) beträgt für alle Arbeiten 58% (95%CI: 0,54 – 0,62), nach Elimination der Arbeit von Melone et al 59% (95%CI: 0,55 – 0,63), es gibt also de facto keinen Unterschied.

Die gepoolte Spezifität beträgt 37% (95%CI: 0,33 – 0,42) für alle Studien und 33% (95%CI: 0,29 – 0,38) ohne die Studie von Melone et al. Auch hier zeigt sich kein signifikanter Unterschied ( $p=0,594$ ) zwischen den beiden Gruppen.

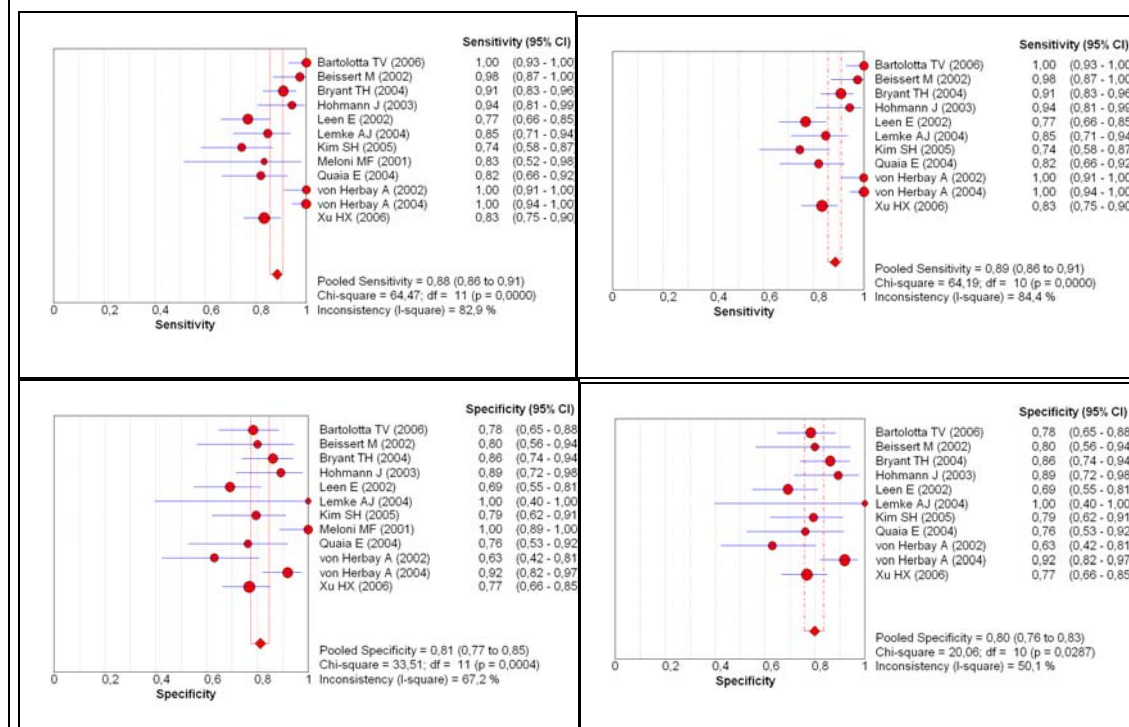
Abb. 14: Forest-Plot Sensitivität (obere Reihe) und Spezifität (untere Reihe) Läsionen vor USKM; links alle Studien, rechts ohne posttherapeutische Studie





Ähnlich stellt sich die Situation für die Beurteilung nach USKM-Applikation dar (Abb. 15). Sowohl für die Sensitivität ( $p=0,876$ ) als auch für die Spezifität ( $p = 0,730$ ) zeigen sich keine signifikanten Unterschiede.

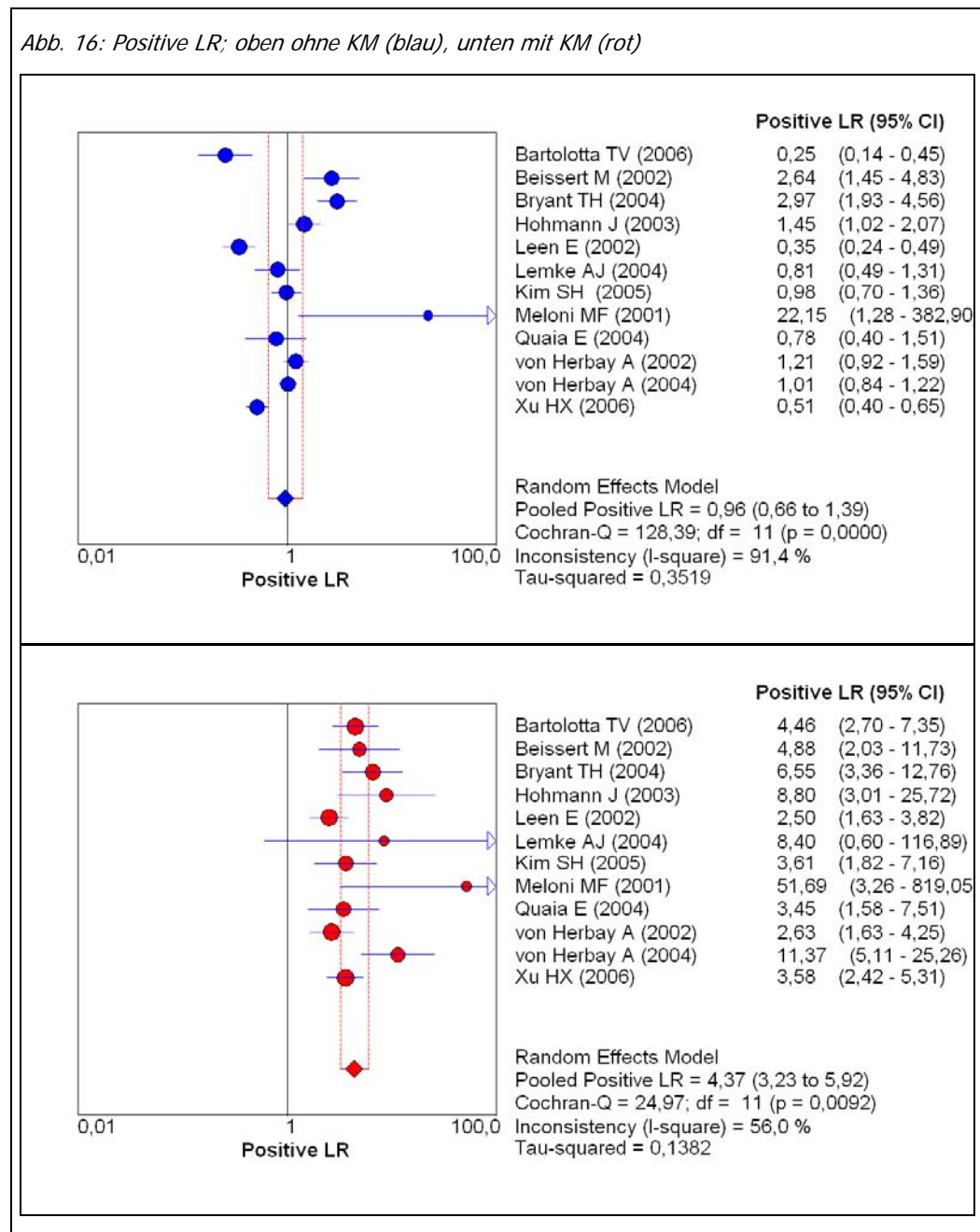
Abb. 15: Forest-Plot Sensitivität (obere Reihe) und Spezifität (untere Reihe) Läsionen nach USKM; links alle Studien, rechts ohne posttherapeutische Studie





### 5.2.5 Vergleich positive Likelihood-Ratio

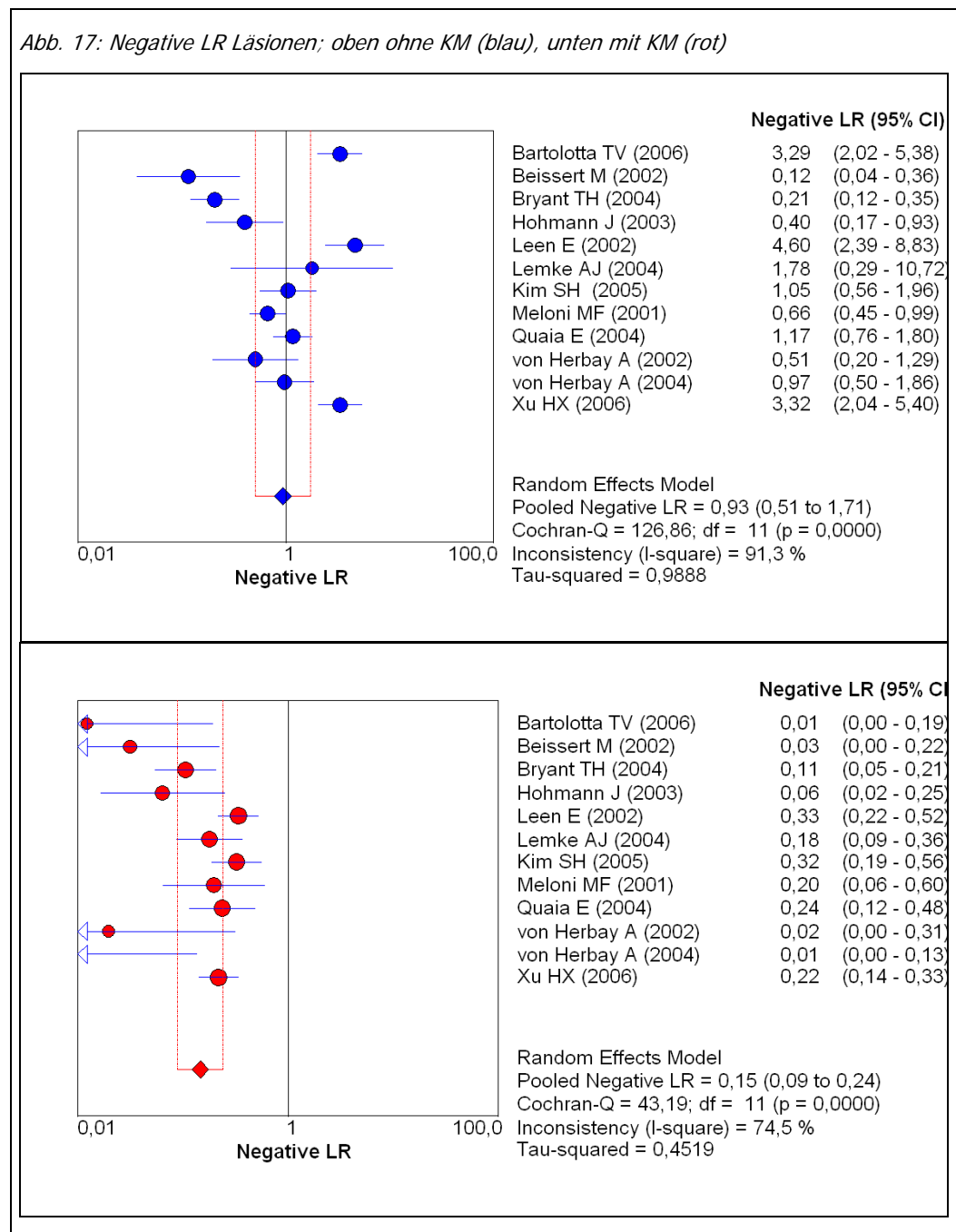
Die gepoolte positive Likelihood-Ratio (LR+) (Abb. 16), gewichtet nach untersuchten Läsionen, betrug vor KM Applikation 0,96 (95%CI: 0,66 – 1,39), nach USKM-Gabe 4,37 (95%CI: 3,23– 5,92).



Daten: Anhang, Seite 63.

## 5.2.6 Vergleich negative Likelihood-Ratio

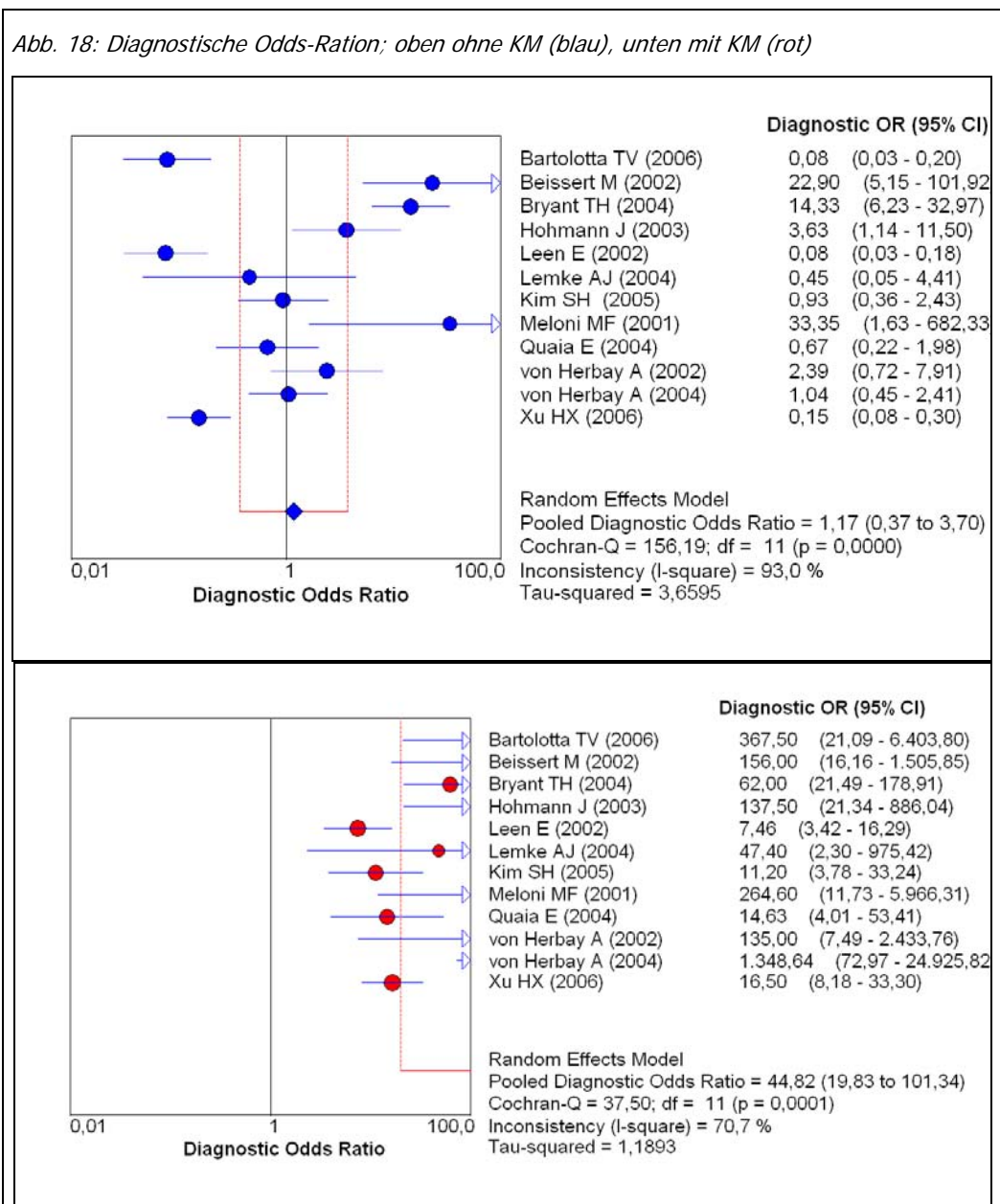
Die gepoolte negative Likelihood-Ratio (LR-) (Abb. 17), gewichtet nach untersuchten Läsionen, betrug vor KM-Applikation 0,93 (95%CI: 0,51 – 1,71), nach USKM-Gabe 0,15 (95%CI: 0,09 – 0,24).



Daten: Anhang, Seite 65.

## 5.2.7 Vergleich diagnostische Odds-Ratio

Die gepoolte diagnostische Odds-Ratio (DOR) (Abb. 18), gewichtet nach untersuchten Läsionen, betrug vor KM-Applikation 1,17 (95%CI: 0,37 – 3,70), nach USKM-Gabe 44,82 (95%CI: 19,83 – 101,34). Der T-Test für gepaarte Stichproben zeigte keinen statistisch signifikanten Unterschied ( $p=0,08$ ), wobei hier allerdings die geringe Anzahl der Messpunkte (Studien) und die große Streuung der Messwerte zu berücksichtigen ist.



Daten: Anhang, Seite 67.

## Interpretation

In allen Studien zeigte sich eine zumindest geringe Überlegenheit der USKM-verstärkten Sonografie zur Detektion oder Dignitätsbeurteilung intrahepataler Läsionen im Vergleich zur nativen Sonografie. Auch in den nicht-inkludierten Studien war kein Hinweis für gegenteilige Studienergebnisse zu orten.

Diese waren, bezogen auf Patienten, jedoch nicht statistisch signifikant ( $p=0,119$ ). Hier muss allerdings die nur geringe Anzahl der inkludierten Arbeiten ( $n=4$ ) erwähnt werden, von denen bei zwei Studien [9,10] als Referenzmethode ein Ein-Zeilen-CT Gerät zur Verfügung stand, welches im Vergleich zu den modernen Mehrzeilen-Geräten, insbesondere im Niedrigkontrastbereich, Einschränkungen in der Qualität aufweist. Die anderen beiden Autoren verwendeten bereits ein Mehrzeilengerät [13] bzw. wählten intraoperative Ergebnisse als Referenzmethode [11,13]. Diese methodische Beeinträchtigung könnte auch das Faktum erklären, dass die Publikationen von Larsen und Konopke [11,13] auch nach USKM-Applikation (Sensitivität nach USKM: 80% und 84%) nicht an die Sensitivität in den beiden Arbeiten von Albrecht (Sensitivität vor USKM: 92% und 94%) [9,10] herankommen (siehe Seite 23, Abb. 2). Insgesamt wird die gepoolte Analyse der patientenbezogenen Auswertung von der Larsen-Studie [13] dominiert, in welcher mit 461 inkludierten Patienten 61,8% der 746 in die Gesamtauswertung eingegangenen Patienten gestellt werden (siehe Seite 20, Tab. 4).

Die Auswertung der Spezifität vor und nach USKM-Applikation zeigte noch geringere Unterschiede zwischen den beiden Gruppen ( $p=0,519$ ).

Die geringe Anzahl der inkludierten patientenbezogenen Studien und die breite Streuung der Ergebnisse führt bei der gepoolten Sensitivität und Spezifität zu breiten Konfidenzintervallen, wie sie in den Abbildungen 4 und 5 zu sehen sind (Seite 25 und 26).

Die läsionenbezogenen Studien ( $n=12$ ), die hauptsächlich die Dignitätsbeurteilung zum Thema hatten, zeigten signifikant bessere Ergebnisse nach KM-Applikation ( $p=0,001$ ). So konnte die Sensitivität im Schnitt von 58% (95%CI: 0,54 – 0,62) auf 88% (95%CI: 0,86 – 0,91) gesteigert werden. Als problematisch muss hier die Inkludierung der zu analysierenden Methode in die Referenz gesehen werden, wie sie von zwei Autoren beschrieben wurde [14,22]. So

zeigte sich auch bei einer dieser Publikationen, Bartolotta et al., mit 81% die größte Differenz zwischen Sensitivität vor (19%; 95CI: 0,10 – 0,33) und nach USKM-Gabe (100%; 95CI: 0,93 – 1,00) [14] (siehe Seite, 35, Abb. 10).

Eine deutliche Verbesserung zeigte sich auch in der Spezifität nach USKM-Applikation. Diese steigerte sich im Schnitt von 37% (95%CI: 0,33 – 0,42) auf 81% (95%CI: 0,77 – 0,85).

Die einzige inkludierte Arbeit, die sich mit posttherapeutischen Verlaufskontrollen nach perkutaner Ablation beschäftigte [22], zeigte sowohl vor als auch nach KM Applikation kein falsch-positives Ergebnis und somit eine Spezifität vom 100%. Die Sensitivität konnte in dieser Studie durch USKM von 33% (95%CI: 0,10 – 0,65) auf 83% (95%CI: 0,52 – 0,98) gesteigert werden.

Als problematisch muss die mangelhafte Bewertung der Sonografie-Qualität gesehen werden. So wurde in keiner einzigen Studie angegeben, inwieweit z.B. die Leber zur Gänze einsehbar war. In einer hier nicht inkludierten Studie mussten deshalb 95 von 760 Fällen (12,5%) ausgeschlossen werden (Leber nicht zur Gänze einsehbar) [26]. Diese Studie wurde hier nicht berücksichtigt, da die angegebenen Werte für die Berechnung der Sensitivität und Spezifität nicht nachvollzogen werden konnten und auch Inkongruenzen zwischen den Zahlen im Text und in den Tabellen bestanden.

## 6 Konklusio

Die USKM-verstärkte Sonografie zur Detektion und Bestimmung der Dignität intrahepataler Tumoren scheint der nativen Sonografie überlegen zu sein. Insbesondere die patientenbezogene Detektion ist jedoch nur mit wenigen Studien untermauert, sodass statistisch signifikante Ergebnisse nicht eruierbar sind. Bei der Beurteilung der Dignität von Lebertumoren zeigt **sich** im Vergleich zur **patientenbezogenen** Beurteilung ein besserer wissenschaftlicher Beleg für die **verbesserte** Aussagekraft der USKM-gestützten Sonografie. Die Publikationen zeichnen sich insgesamt durch eine mäßige Qualität aus, insbesondere das Faktum, dass die zu analysierende Methode partiell in die Referenzmethode inkludiert wurde, ist methodisch äußerst problematisch.

Inwieweit dieser Vorteil der USKM-verstärkten Sonografie von klinischer Relevanz ist, war nicht Inhalt dieses Reviews und müsste gesondert analysiert werden. Insbesondere die Wertigkeit der Methodik im Vergleich zu modernen Schnittbildmethoden, wie Mehrzeilen-CT oder MRT, ist hier in Betracht zu ziehen, da diese nach wie vor der diagnostische Goldstandard sind und daher, in der Regel auch als Referenzverfahren angegeben werden. Daher könnte aus Sicht der Sozialversicherung der mögliche Vorteil eines Kontrastmitteleinsatzes als zu gering für eine Aufnahme in den Bereich der Standardleistungen erscheinen.

Die Handhabung von USKM erfordert darüber hinaus ein ausgiebiges Training des Anwenders, wobei der allgemein anerkannte Schwachpunkt der Methode, die Untersucherabhängigkeit der Sonografie, nicht beseitigt werden kann.

In Gesundheitssystemen, in welchen CT oder MRI Untersuchungen nicht flächendeckend möglich sind, wäre eventuell die verbesserte diagnostische Genauigkeit einer US-Untersuchung mittels Kontrastmittel in unklaren Fällen eine sinnvolle Erweiterung des Leistungsspektrums. Eine nähere Darstellung der Kosteneffektivität und allfälliger zusätzlicher Ausbildungserfordernisse für Österreich können daher unterbleiben.

## Literatur

1. Cosgrove DO (1999) **Basic principles of the use of microbubbles**. In: Dawson PH, Cosgrove DO, Grainger RG, eds. Textbook of contrast media. Oxford, Herndon, VA: Isis Medical Media; Distributed in the USA by Books International; 465-485.
2. Gramiak R, Shah PM (1968) **Echocardiography of the aortic root**. Invest Radiol 3:356-366.
3. Krestan C (2005) **Ultraschallkontrastmittel: Substanzklassen, Pharmakokinetik, klinische Anwendungen, Sicherheitsaspekte**. Radiologe 45:513-519.
4. Cosgrove D (2006) **Ultrasound contrast agents: an overview**. Eur J Radiol 60:324-330.
5. Cosgrove DO (1999) **Microbubbles: practical considerations**. In: Dawson PH, Cosgrove DO, Grainger RG, eds. Textbook of contrast media. Oxford, Herndon, VA: Isis Medical Media; Distributed in the USA by Books International; 498-509.
6. Kollmann C, Putzer M (2005) **Ultraschallkontrastmittel - physikalische Grundlagen**. Radiologe 45:503-512.
7. Albrecht T, Hohmann J (2003) **Kontrastmittel in der Sonographie**. Radiologe 43:793-804.
8. Zamora J, Abaira V, Muriel A, Khan K, Coomarasamy A (2006) **Meta-DiSc: a software for meta-analysis of test accuracy data**. BMC Med Res Methodol 6:31.
9. Albrecht T, Blomley MJ, Burns PN, et al. (2003) **Improved detection of hepatic metastases with pulse-inversion US during the liver-specific phase of SHU 508A: multicenter study**. Radiology 227:361-370.
10. Albrecht T, Hoffmann CW, Schmitz SA, et al. (2001) **Phase-inversion sonography during the liver-specific late phase of contrast enhancement: improved detection of liver metastases**. AJR Am J Roentgenol 176:1191-1198.
11. Konopke R, Kersting S, Bergert H, et al. (2007) **Contrast-enhanced ultrasonography to detect liver metastases : A prospective trial to compare transcutaneous unenhanced and contrast-enhanced ultrasonography in patients undergoing laparotomy**. Int J Colorectal Dis 22:201-207.
12. Konopke R, Kersting S, Saeger HD, Bunk A (2005) **Kontrastmittelsonographie in der Detektion von Leberraumforderungen - Vergleich zum intraoperativen Befund**. Ultraschall Med 26:107-113.
13. Larsen LP, Rosenkilde M, Christensen H, et al. (2006) **The value of contrast enhanced ultrasonography in detection of liver metastases from colorectal cancer: A prospective double-blinded study**. Eur J Radiol.
14. Bartolotta TV, Taibbi A, Galia M, et al. (2007) **Characterization of hypoechoic focal hepatic lesions in patients with fatty liver: diagnostic performance and confidence of contrast-enhanced ultrasound**. Eur Radiol 17:650-661.
15. Beissert M, Delorme S, Mutze S, et al. (2002) **Comparison of B-mode and conventional colour/power Doppler ultrasound, contrast-enhanced Doppler ul-**

- trasound and spiral CT in the diagnosis of focal lesions of the liver: Results of a multicentre study.** *Ultraschall Med* 23:245-250.
16. Hohmann J, Skrok J, Puls R, Albrecht T (2003) **Charakterisierung fokaler Leberlasionen mit kontrastmittelgestutztem "low MI real time" Ultraschall und SonoVue.** *Rofo* 175:835-843.
  17. Bryant TH, Blomley MJ, Albrecht T, et al. (2004) **Improved characterization of liver lesions with liver-phase uptake of liver-specific microbubbles: prospective multicenter study.** *Radiology* 232:799-809.
  18. Xu HX, Liu GJ, Lu MD, et al. (2006) **Characterization of small focal liver lesions using real-time contrast-enhanced sonography: diagnostic performance analysis in 200 patients.** *J Ultrasound Med* 25:349-361.
  19. Leen E, Angerson WJ, Yarmenitis S, et al. (2002) **Multi-centre clinical study evaluating the efficacy of SonoVue (BR1), a new ultrasound contrast agent in Doppler investigation of focal hepatic lesions.** *Eur J Radiol* 41:200-206.
  20. Lemke AJ, Chopra SS, Hengst SA, Brinkmann MJ, Steinmuller T, Felix R (2004) **Charakterisierung von Lebertumoren durch kontrastverstärkte Sonographie und digitale Graustufenbestimmung.** *Rofo* 176:1607-1616.
  21. Kim SH, Lee JM, Lee JY, et al. (2005) **Value of contrast-enhanced sonography for the characterization of focal hepatic lesions in patients with diffuse liver disease: receiver operating characteristic analysis.** *AJR Am J Roentgenol* 184:1077-1084.
  22. Meloni MF, Goldberg SN, Livraghi T, et al. (2001) **Hepatocellular carcinoma treated with radiofrequency ablation: comparison of pulse inversion contrast-enhanced harmonic sonography, contrast-enhanced power Doppler sonography, and helical CT.** *AJR Am J Roentgenol* 177:375-380.
  23. Quaia E, Stacul F, Gaiani S, et al. (2004) **Comparison of diagnostic performance of unenhanced vs SonoVue - enhanced ultrasonography in focal liver lesions characterization. The experience of three Italian centers.** *Radiol Med (Torino)* 108:71-81.
  24. von Herbay A, Vogt C, Willers R, Haussinger D (2004) **Real-time imaging with the sonographic contrast agent SonoVue: differentiation between benign and malignant hepatic lesions.** *J Ultrasound Med* 23:1557-1568.
  25. von Herbay A, Vogt C, Haussinger D (2002) **Late-phase pulse-inversion sonography using the contrast agent levovist: differentiation between benign and malignant focal lesions of the liver.** *AJR Am J Roentgenol* 179:1273-1279.
  26. Quaia E, D'Onofrio M, Palumbo A, Rossi S, Bruni S, Cova M (2006) **Comparison of contrast-enhanced ultrasonography versus baseline ultrasound and contrast-enhanced computed tomography in metastatic disease of the liver: diagnostic performance and confidence.** *Eur Radiol* 16:1599-1609.



## 7 Anhang 1: Daten

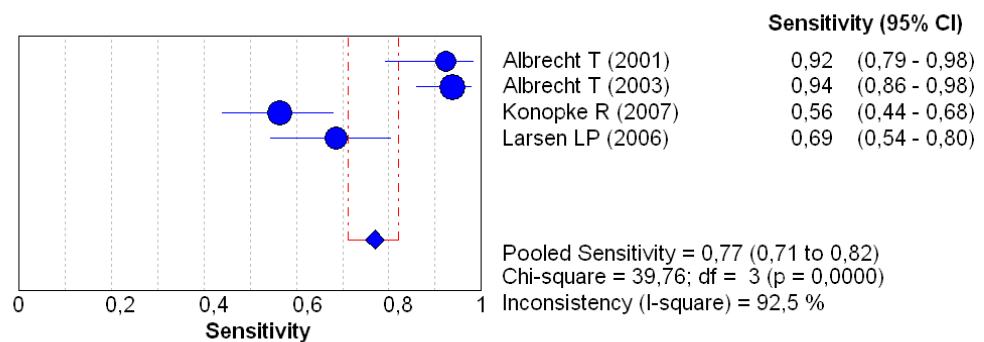
### 7.1 Zielgröße: Patienten

#### 7.1.1 Sensitivität: Patienten

##### 7.1.1.1 Sens. ohne US-KM

<b>Summary Sensitivity Pst ohne USKM</b>					
Study	Sen	[95% Conf. Interval.]	TP/(TP+FN)	TN/(TN+FP)	
Albrecht T (2001)	0,923	0,791 - 0,984	36/39	19/23	
Albrecht T (2003)	0,938	0,860 - 0,979	75/80	26/43	
Konopke R (2007)	0,563	0,440 - 0,681	40/71	27/29	
Larsen LP (2006)	0,685	0,544 - 0,805	37/54	304/311	
<b>Pooled Sen</b>	<b>0,770</b>	<b>0,713 - 0,822</b>			

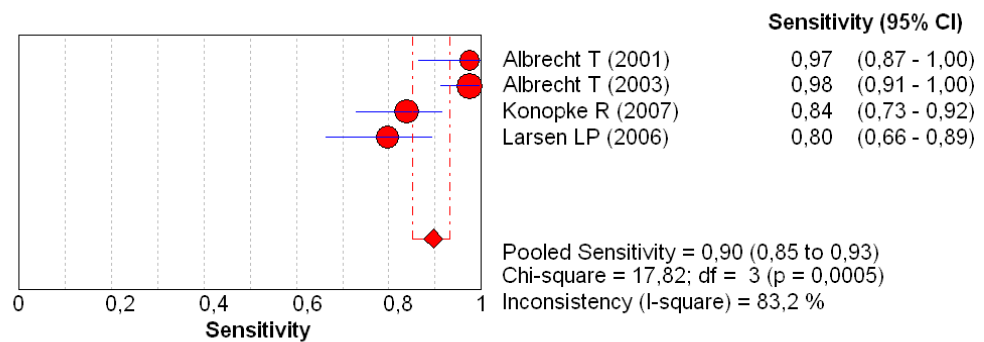
Heterogeneity chi-squared = 39,76 (d.f.= 3) p = 0,000  
 Inconsistency (I-square) = 92,5 %  
 No. studies = 4.  
 Filter OFF  
 Add 1/2 to all cells of the studies with zero



## 7.1.1.2 Sens. mit US-KM

<b>Summary Sensitivity Pat Mit USKM</b>						
Study	Sen	[95% Conf. Interval.]			TP/(TP+FN)	TN/(TN+FP)
Albrecht T (2001)	0,974	0,865	-	0,999	38/39	20/23
Albrecht T (2003)	0,975	0,913	-	0,997	78/80	38/43
Konopke R (2007)	0,838	0,729	-	0,916	57/68	27/32
Larsen LP (2006)	0,796	0,665	-	0,894	43/54	304/311
<b>Pooled Sen</b>	<b>0,896</b>	<b>0,851</b>	-	<b>0,932</b>		

Heterogeneity chi-squared = 17,82 (d.f. = 3) p = 0,000  
 Inconsistency (I-square) = 83,2 %  
 No. studies = 4.  
 Filter OFF  
 Add 1/2 to all cells of the studies with zero

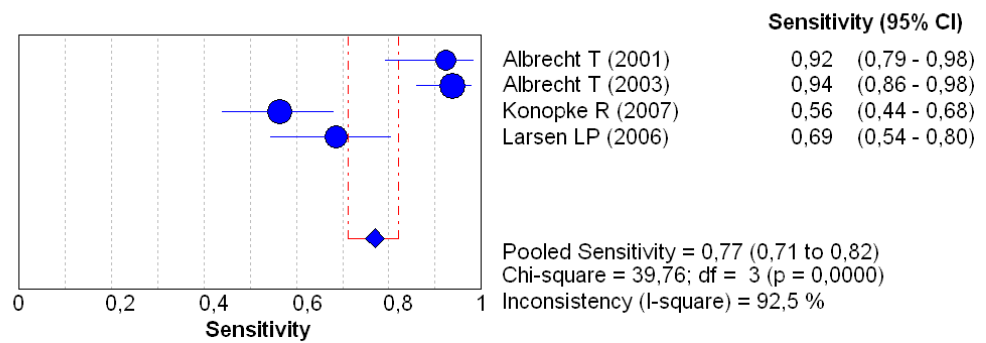


## 7.1.2 Spezifität; Patienten

### 7.1.2.1 Spez. ohne US-KM

<b>Summary Specificity Pat ohne USKM</b>					
Study	Spe	[95% Conf. Interval.]	TP/(TP+FN)	TN/(TN+FP)	
Albrecht T (2001)	0,826	0,612 - 0,950	36/39	19/23	
Albrecht T (2003)	0,605	0,444 - 0,750	75/80	26/43	
Konopke R (2007)	0,931	0,772 - 0,992	40/71	27/29	
Larsen LP (2006)	0,977	0,954 - 0,991	37/54	304/311	
<b>Pooled Spe</b>	<b>0,926</b>	<b>0,896 - 0,950</b>			

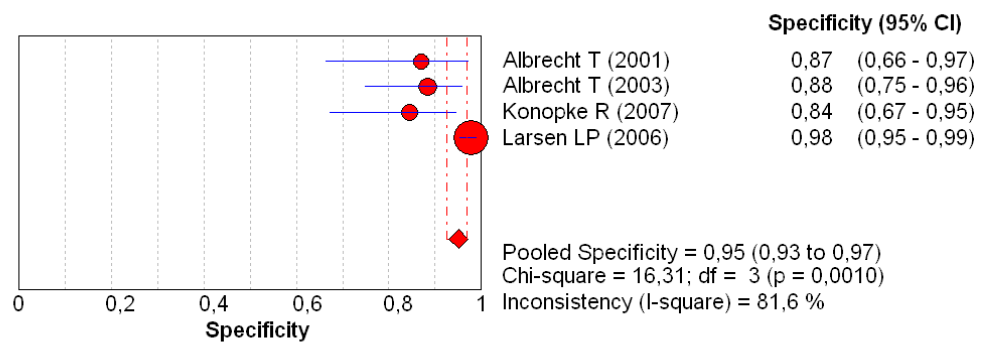
Heterogeneity chi-squared = 53,56 (d.f. = 3) p = 0,000  
 Inconsistency (I-square) = 94,4 %  
 No. studies = 4.  
 Filter OFF  
 Add 1/2 to all cells of the studies with zero



## 7.1.2.2 Spez. mit US-KM

<b>Summary Specificity Pat</b>					
Study	Spe	[95% Conf. Interval.]		TP/(TP+FN)	TN/(TN+FP)
Albrecht T (2001)	0,870	0,664	- 0,972	38/39	20/23
Albrecht T (2003)	0,884	0,749	- 0,961	78/80	38/43
Konopke R (2007)	0,844	0,672	- 0,947	57/68	27/32
Larsen LP (2006)	0,977	0,954	- 0,991	43/54	304/311
<b>Pooled Spe</b>		<b>0,951</b>	<b>0,925 - 0,970</b>		

Heterogeneity chi-squared = 16,31 (d.f. = 3) p = 0,001  
 Inconsistency (I-square) = 81,6 %  
 No. studies = 4.  
 Filter OFF  
 Add 1/2 to all cells of the studies with zero

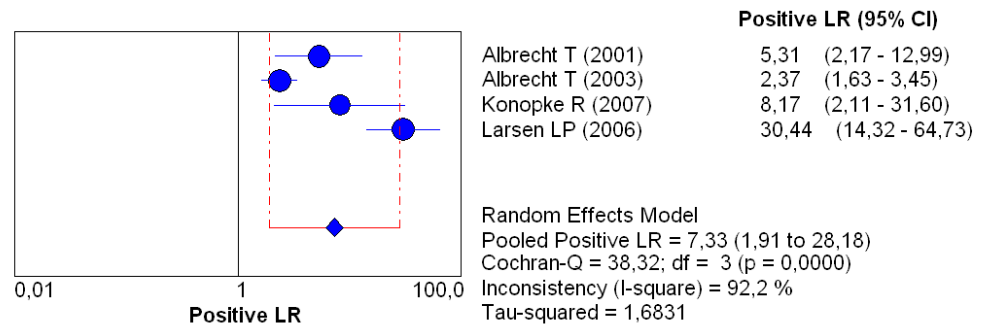


### 7.1.3 Positive Likelihood Ratio; Patienten

#### 7.1.3.1 LR+ ohne USKM

<b>Summary Positive Likelihood Ratio (Random effects model) Pat ihne USKM</b>				
Study	LR+	[95% Conf. Interval.]		% Weight
Albrecht T (2001)	5,308	2,168	- 12,994	24,94
Albrecht T (2003)	2,371	1,632	- 3,447	27,44
Konopke R (2007)	8,169	2,112	- 31,601	21,85
Larsen LP (2006)	30,442	14,317	- 64,729	25,77
<b>(REM) pooled LR+</b>	<b>7,333</b>	<b>1,908</b>	<b>- 28,181</b>	

Heterogeneity chi-squared = 38,32 (d.f. = 3) p = 0,000  
 Inconsistency (I-square) = 92,2 %  
 Estimate of between-study variance (Tau-squared) = 1,6831  
 No. studies = 4.  
 Filter OFF  
 Add 1/2 to all cells of the studies with zero

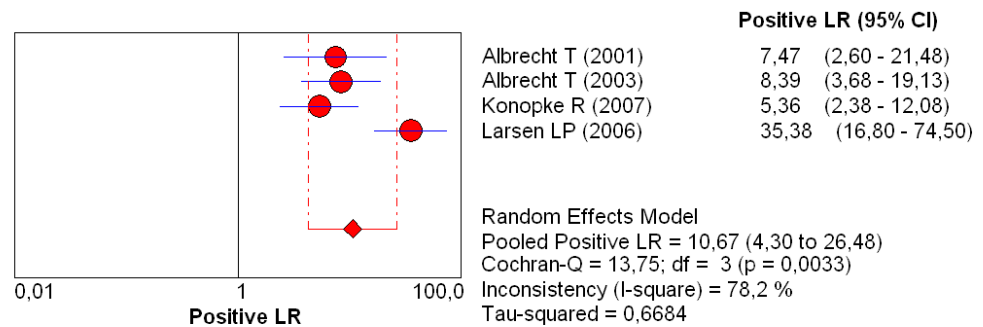


## 7.1.3.2 LR+ mit USKM

**Summary Positive Likelihood Ratio (Random effects model) Pat mit USKM**

Study	LR+	[95% Conf. Interval.]	% Weight
Albrecht T (2001)	7,470	2,597 - 21,485	22,44
Albrecht T (2003)	8,385	3,676 - 19,129	25,46
Konopke R (2007)	5,365	2,382 - 12,082	25,62
Larsen LP (2006)	35,378	16,800 - 74,503	26,48
<b>(REM) pooled LR+</b>	<b>10,669</b>	<b>4,298 - 26,484</b>	

Heterogeneity chi-squared = 13,75 (d.f. = 3) p = 0,003  
 Inconsistency (I-square) = 78,2 %  
 Estimate of between-study variance (Tau-squared) = 0,6684  
 No. studies = 4.  
 Filter OFF  
 Add 1/2 to all cells of the studies with zero

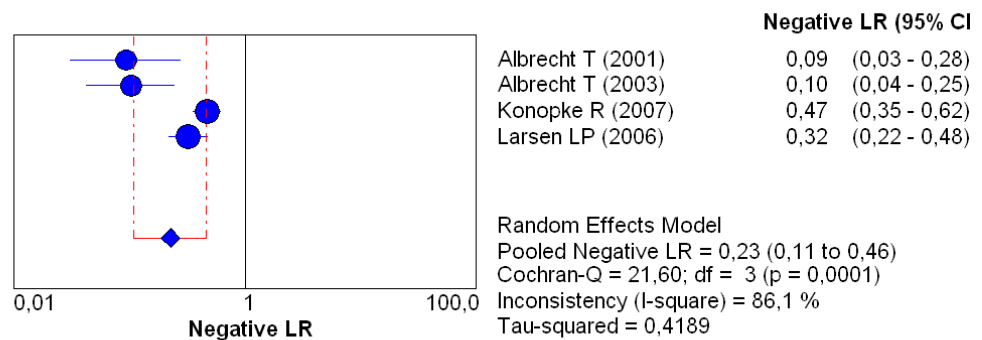


## 7.1.4 Negative Likelihood Ratio; Patienten

### 7.1.4.1 LR- ohne US-KM

<b>Summary Negative Likelihood Ratio (Random effects model) Oat mit USKM</b>				
Study	LR-	[95% Conf. Interval.]		% Weight
Albrecht T (2001)	0,093	0,031	- 0,281	18,32
Albrecht T (2003)	0,103	0,043	- 0,250	21,68
Konopke R (2007)	0,469	0,354	- 0,622	30,66
Larsen LP (2006)	0,322	0,217	- 0,478	29,34
<b>(REM) pooled LR-</b>	<b>0,225</b>	<b>0,110</b>	<b>- 0,462</b>	

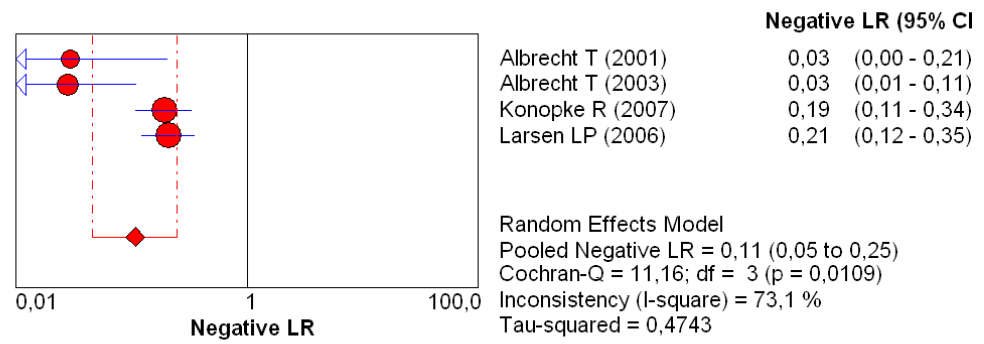
Heterogeneity chi-squared = 21,60 (d.f.= 3) p = 0,000  
 Inconsistency (I-square) = 86,1 %  
 Estimate of between-study variance (Tau-squared) = 0,4189  
 No. studies = 4.  
 Filter OFF  
 Add 1/2 to all cells of the studies with zero



## 7.1.4.2 LR- mit US-KM

<b>Summary Negative Likelihood Ratio (Random effects model)</b>				
Study	LR-	[95% Conf. Interval.]		% Weight
Albrecht T (2001)	0,029	0,004	- 0,205	12,84
Albrecht T (2003)	0,028	0,007	- 0,112	19,37
Konopke R (2007)	0,192	0,109	- 0,336	33,60
Larsen LP (2006)	0,208	0,123	- 0,353	34,18
<b>(REM) pooled LR-</b>	<b>0,107</b>	<b>0,046</b>	<b>- 0,250</b>	

Heterogeneity chi-squared = 11,16 (d.f.= 3) p = 0,011  
 Inconsistency (I-square) = 73,1 %  
 Estimate of between-study variance (Tau-squared) = 0,4743  
 No. studies = 4.  
 Filter OFF  
 Add 1/2 to all cells of the studies with zero



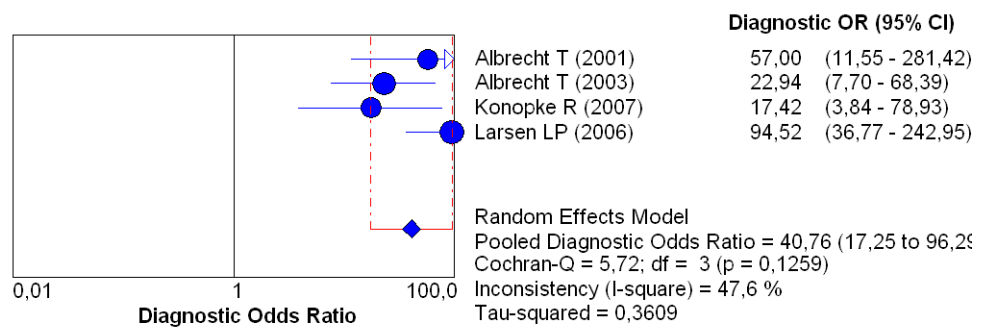


## 7.1.5 Diagnostische Odds-Ratio; Patienten

### 7.1.5.1 DOR ohne USKM

<b>Summary Diagnostic Odds Ratio (Random effects model)</b>				
Study	DOR	[95% Conf. Interval.]		% Weight
Albrecht T (2001)	57,000	11,545	- 281,42	18,77
Albrecht T (2003)	22,941	7,695	- 68,394	28,65
Konopke R (2007)	17,419	3,844	- 78,928	20,14
Larsen LP (2006)	94,521	36,774	- 242,95	32,44
<b>(REM) pooled DOR</b>	<b>40,760</b>	<b>17,255</b>	<b>- 96,286</b>	

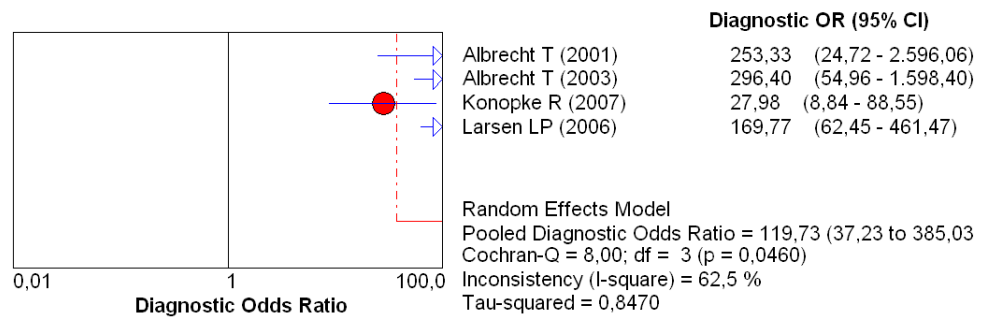
Heterogeneity chi-squared = 5,72 (d.f.= 3) p = 0,126  
 Inconsistency (I-square) = 47,6 %  
 Estimate of between-study variance (Tau-squared) = 0,3609  
 No. studies = 4.  
 Filter OFF  
 Add 1/2 to all cells of the studies with zero



## 7.1.5.2 DOR mit US-KM

<b>Summary Diagnostic Odds Ratio (Random effects model)</b>				
Study	DOR	[95% Conf. Interval.]		% Weight
Albrecht T (2001)	253,33	24,721	- 2596,1	15,74
Albrecht T (2003)	296,40	54,963	- 1598,4	22,39
Konopke R (2007)	27,982	8,842	- 88,552	29,79
Larsen LP (2006)	169,77	62,454	- 461,47	32,08
<b>(REM) pooled DOR</b>	<b>119,73</b>	<b>37,229</b>	<b>- 385,03</b>	

Heterogeneity chi-squared = 8,00 (d.f. = 3) p = 0,046  
 Inconsistency (I-square) = 62,5 %  
 Estimate of between-study variance (Tau-squared) = 0,8470  
 No. studies = 4.  
 Filter OFF  
 Add 1/2 to all cells of the studies with zero



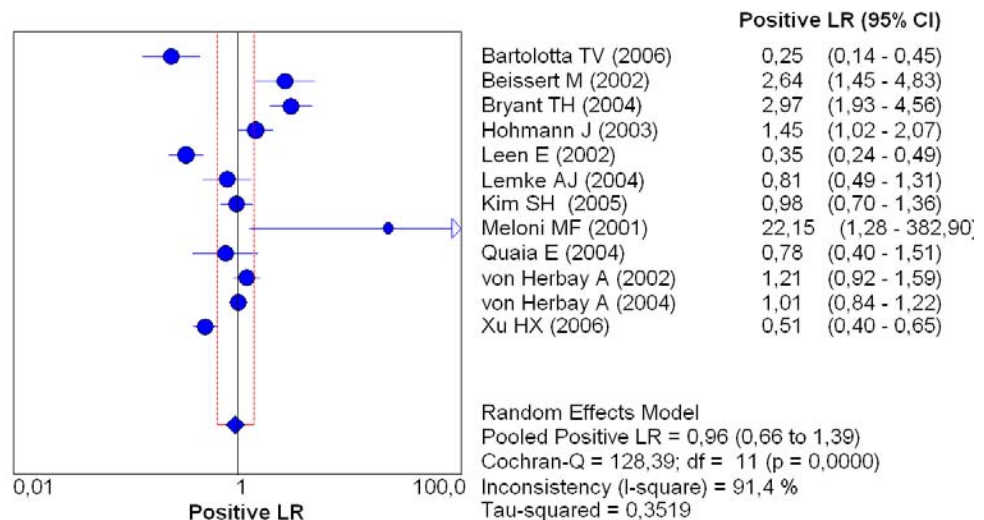
## 7.2 Zielgröße: Läsionen

### 7.2.1 Sensitivität: Läsionen

#### 7.2.1.1 Sens. ohne US-KM

Study	Sen	[95% Conf. Interval.]	TP/(TP+FN)	TN/(TN+FP)
Bartolotta TV (2006)	0,192	0,096 - 0,325	10/52	13/53
Beissert M (2002)	0,925	0,796 - 0,984	37/40	13/20
Bryant TH (2004)	0,852	0,761 - 0,919	75/88	38.5/54
Hohmann J (2003)	0,829	0,664 - 0,934	29/35	12/28
Leen E (2002)	0,293	0,197 - 0,404	24/82	8/52
Lemke AJ (2004)	0,644	0,488 - 0,781	29/45	1/5
Kim SH (2005)	0,646	0,482 - 0,789	26.5/41	11.5/34
Meloni MF (2001)	0,333	0,099 - 0,651	4/12	31/31
Quaia E (2004)	0,333	0,191 - 0,502	13/39	12/21
von Herbay A (2002)	0,850	0,702 - 0,943	34/40	8/27
von Herbay A (2004)	0,781	0,660 - 0,875	50/64	14/62
Xu HX (2006)	0,421	0,329 - 0,517	48/114	15/86
<b>Pooled Sen</b>	<b>0,582</b>	<b>0,543 - 0,620</b>		

Heterogeneity chi-squared = 176,07 (d.f.= 11) p = 0,000  
 Inconsistency (I-square) = 93,8 %  
 No. studies = 12.  
 Filter OFF  
 Add 1/2 to all cells of the studies with zero



## 7.2.1.2 Sens. mit US-KM

**Summary Sensitivity Läsionen mit USKM**

Study	Sen	[95% Conf. Interval.]	TP/(TP+FN)	TN/(TN+FP)
Bartolotta TV (2006)	0,192	0,096 - 0,325	10/52	13/53
Beissert M (2002)	0,925	0,796 - 0,984	37/40	13/20
Bryant TH (2004)	0,852	0,761 - 0,919	75/88	38.5/54
Hohmann J (2003)	0,829	0,664 - 0,934	29/35	12/28
Leen E (2002)	0,293	0,197 - 0,404	24/82	8/52
Lemke AJ (2004)	0,644	0,488 - 0,781	29/45	1/5
Kim SH (2005)	0,646	0,482 - 0,789	26.5/41	11.5/34
Meloni MF (2001)	0,333	0,099 - 0,651	4/12	31/31
Quaia E (2004)	0,333	0,191 - 0,502	13/39	12/21
von Herbay A (2002)	0,850	0,702 - 0,943	34/40	8/27
von Herbay A (2004)	0,781	0,660 - 0,875	50/64	14/62
Xu HX (2006)	0,421	0,329 - 0,517	48/114	15/86
<b>Pooled Sen</b>	<b>0,582</b>	<b>0,543 - 0,620</b>		

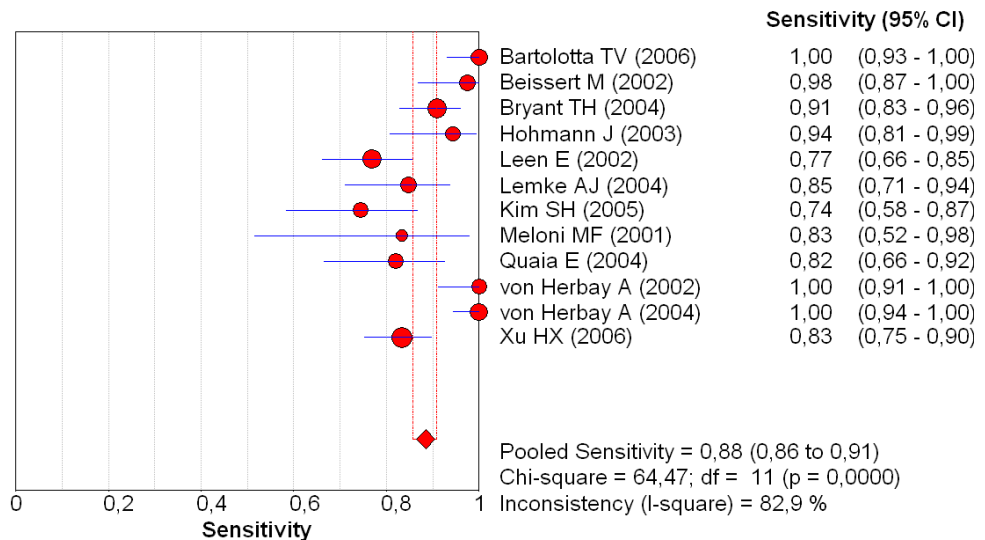
Heterogeneity chi-squared = 176,07 (d.f. = 11) p = 0,000

Inconsistency (I-square) = 93,8 %

No. studies = 12.

Filter OFF

Add 1/2 to all cells of the studies with zero

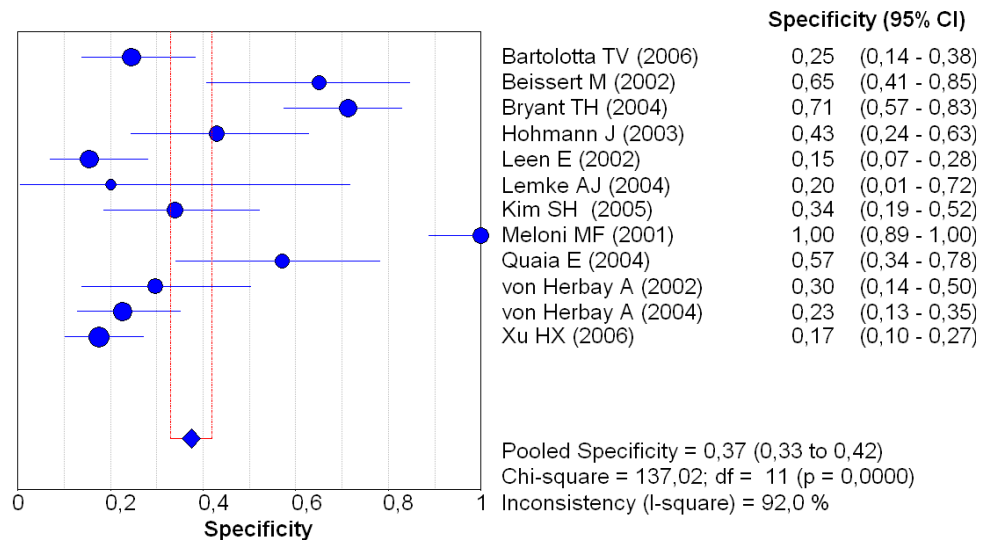


## 7.2.2 Spezifität; Läsionen

### 7.2.2.1 Spez. ohne US-KM

<b>Summary Specificity Läsionen ohne USKM</b>						
Study	Spe	[95% Conf. Interval.]			TP/(TP+FN)	
TN/(TN+FP)						
Bartolotta TV (2006)	0,245	0,138	-	0,383	10/52	13/53
Beissert M (2002)	0,650	0,408	-	0,846	37/40	13/20
Bryant TH (2004)	0,713	0,574	-	0,828	75/88	38.5/54
Hohmann J (2003)	0,429	0,245	-	0,628	29/35	12/28
Leen E (2002)	0,154	0,069	-	0,281	24/82	8/52
Lemke AJ (2004)	0,200	0,005	-	0,716	29/45	1/5
Kim SH (2005)	0,338	0,186	-	0,520	26.5/41	11.5/34
Meloni MF (2001)	1,000	0,888	-	1,000	4/12	31/31
Quaia E (2004)	0,571	0,340	-	0,782	13/39	12/21
von Herbay A (2002)	0,296	0,138	-	0,502	34/40	8/27
von Herbay A (2004)	0,226	0,129	-	0,350	50/64	14/62
Xu HX (2006)	0,174	0,101	-	0,271	48/114	15/86
<b>Pooled Spe</b>	<b>0,374</b>	<b>0,330</b>	-	<b>0,420</b>		

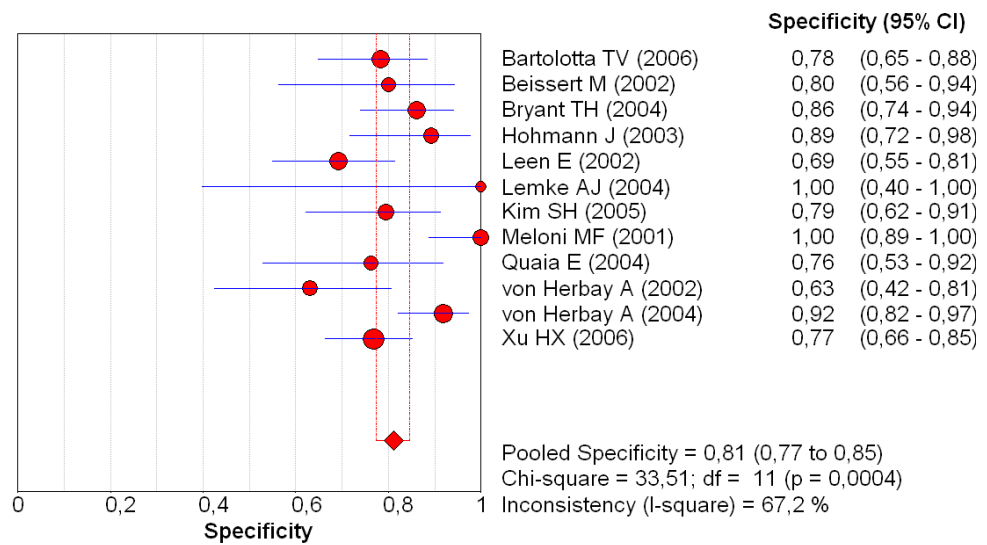
Heterogeneity chi-squared = 137,02 (d.f.= 11) p = 0,000  
 Inconsistency (I-square) = 92,0 %  
 No. studies = 12.  
 Filter OFF  
 Add 1/2 to all cells of the studies with zero



## 7.2.2.2 Spez. mit US-KM

<b>Summary Specificity Läsionen mit USKM</b>						
Study	Spe	[95% Conf. Interval.]	TP/(TP+FN)	TN/(TN+FP)		
Bartolotta TV (2006)	0,245	0,138 - 0,383	10/52	13/53		
Beissert M (2002)	0,650	0,408 - 0,846	37/40	13/20		
Bryant TH (2004)	0,713	0,574 - 0,828	75/88	38.5/54		
Hohmann J (2003)	0,429	0,245 - 0,628	29/35	12/28		
Leen E (2002)	0,154	0,069 - 0,281	24/82	8/52		
Lemke AJ (2004)	0,200	0,005 - 0,716	29/45	1/5		
Kim SH (2005)	0,338	0,186 - 0,520	26.5/41	11.5/34		
Meloni MF (2001)	1,000	0,888 - 1,000	4/12	31/31		
Quaia E (2004)	0,571	0,340 - 0,782	13/39	12/21		
von Herbay A (2002)	0,296	0,138 - 0,502	34/40	8/27		
von Herbay A (2004)	0,226	0,129 - 0,350	50/64	14/62		
Xu HX (2006)	0,174	0,101 - 0,271	48/114	15/86		
<b>Pooled Spe</b>	<b>0,374</b>	<b>0,330 - 0,420</b>				

Heterogeneity chi-squared = 137,02 (d.f. = 11) p = 0,000  
 Inconsistency (I-square) = 92,0 %  
 No. studies = 12.  
 Filter OFF  
 Add 1/2 to all cells of the studies with zero



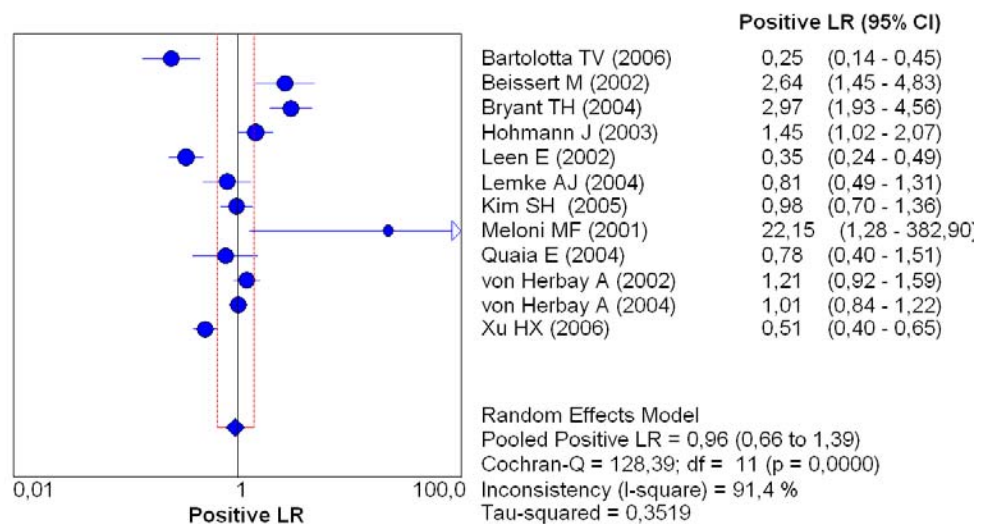
## 7.2.3 Positive Likelihood Ratio; Läsionen

### 7.2.3.1 LR+ ohne US-KM

### 7.2.3.2

Summary Positive Likelihood Ratio (Random effects model) Läsionen ohne USKM				
Study	LR+	[95% Conf. Interval.]		% Weight
Bartolotta TV (2006)	0,255	0,143	- 0,454	8,14
Beissert M (2002)	2,643	1,445	- 4,834	7,99
Bryant TH (2004)	2,969	1,933	- 4,561	8,93
Hohmann J (2003)	1,450	1,017	- 2,067	9,29
Leen E (2002)	0,346	0,242	- 0,494	9,28
Lemke AJ (2004)	0,806	0,494	- 1,314	8,62
Kim SH (2005)	0,977	0,702	- 1,359	9,39
Meloni MF (2001)	22,154	1,282	- 382,90	1,45
Quaia E (2004)	0,778	0,400	- 1,511	7,65
von Herbay A (2002)	1,208	0,915	- 1,594	9,60
von Herbay A (2004)	1,009	0,837	- 1,216	9,89
Xu HX (2006)	0,510	0,403	- 0,646	9,75
<b>(REM) pooled LR+</b>	<b>0,959</b>	<b>0,662</b>	<b>- 1,388</b>	

Heterogeneity chi-squared = 128,39 (d.f.= 11) p = 0,000  
 Inconsistency (I-square) = 91,4 %  
 Estimate of between-study variance (Tau-squared) = 0,3519  
 No. studies = 12.  
 Filter OFF  
 Add 1/2 to all cells of the studies with zero

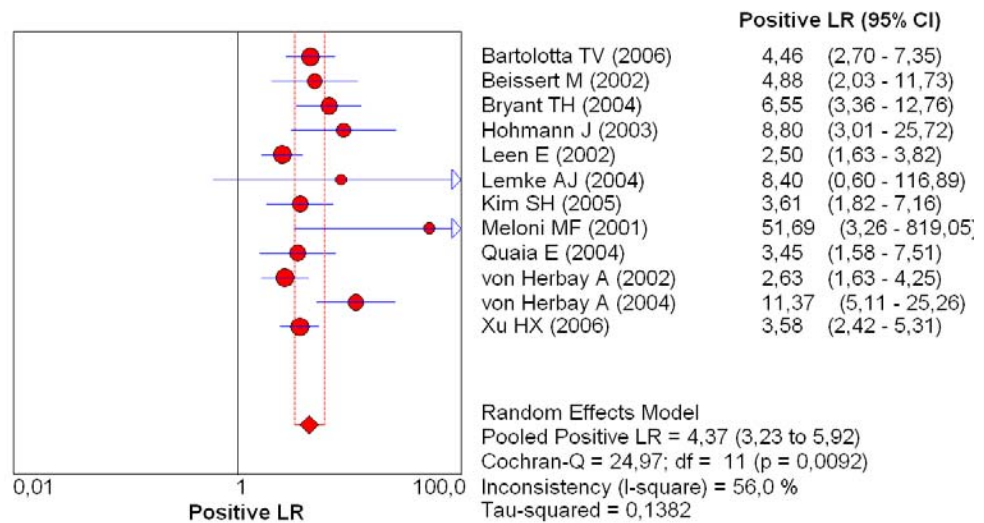


## 7.2.3.3 LR+ mit US-KM

Summary Positive Likelihood Ratio (Random effects model) Läsionen mit USKM

Study	LR+	[95% Conf. Interval.]	% Weight
Bartolotta TV (2006)	0,255	0,143 - 0,454	8,14
Beissert M (2002)	2,643	1,445 - 4,834	7,99
Bryant TH (2004)	2,969	1,933 - 4,561	8,93
Hohmann J (2003)	1,450	1,017 - 2,067	9,29
Leen E (2002)	0,346	0,242 - 0,494	9,28
Lemke AJ (2004)	0,806	0,494 - 1,314	8,62
Kim SH (2005)	0,977	0,702 - 1,359	9,39
Meloni MF (2001)	22,154	1,282 - 382,90	1,45
Quaia E (2004)	0,778	0,400 - 1,511	7,65
von Herbay A (2002)	1,208	0,915 - 1,594	9,60
von Herbay A (2004)	1,009	0,837 - 1,216	9,89
Xu HX (2006)	0,510	0,403 - 0,646	9,75
<b>(REM) pooled LR+</b>	<b>0,959</b>	<b>0,662 - 1,388</b>	

Heterogeneity chi-squared = 128,39 (d.f.= 11) p = 0,000  
 Inconsistency (I-square) = 91,4 %  
 Estimate of between-study variance (Tau-squared) = 0,3519  
 No. studies = 12.  
 Filter OFF  
 Add 1/2 to all cells of the studies with zero





## 7.2.4 Negative Likelihood Ratio; Läsionen

### 7.2.4.1 LR- ohne US-KM

#### Summary Negative Likelihood Ratio (Random effects model) Läsionen ohne USKM

Study	LR-	[95% Conf. Interval.]	% Weight
Bartolotta TV (2006)	3,293	2,016 - 5,378	9,07
Beissert M (2002)	0,115	0,037 - 0,359	7,20
Bryant TH (2004)	0,207	0,122 - 0,352	8,98
Hohmann J (2003)	0,400	0,172 - 0,931	8,12
Leen E (2002)	4,598	2,394 - 8,828	8,67
Lemke AJ (2004)	1,778	0,295 - 10,719	5,21
Kim SH (2005)	1,046	0,559 - 1,956	8,74
Meloni MF (2001)	0,664	0,446 - 0,989	9,26
Quaia E (2004)	1,167	0,758 - 1,797	9,19
von Herbay A (2002)	0,506	0,198 - 1,295	7,82
von Herbay A (2004)	0,969	0,504 - 1,862	8,67
Xu HX (2006)	3,319	2,042 - 5,395	9,08

**(REM) pooled LR- | 0,934 0,510 - 1,712**

Heterogeneity chi-squared = 126,86 (d.f.= 11) p = 0,000

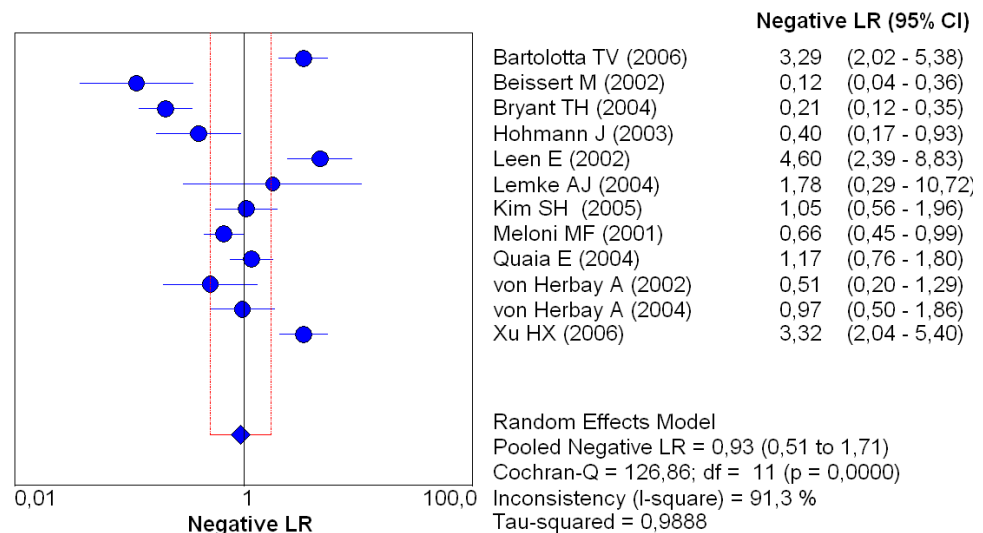
Inconsistency (I-square) = 91,3 %

Estimate of between-study variance (Tau-squared) = 0,9888

No. studies = 12.

Filter OFF

Add 1/2 to all cells of the studies with zero



## 7.2.4.2 LR- mit USKM

**Summary Negative Likelihood Ratio (Random effects model) Läsionen mit USKM**

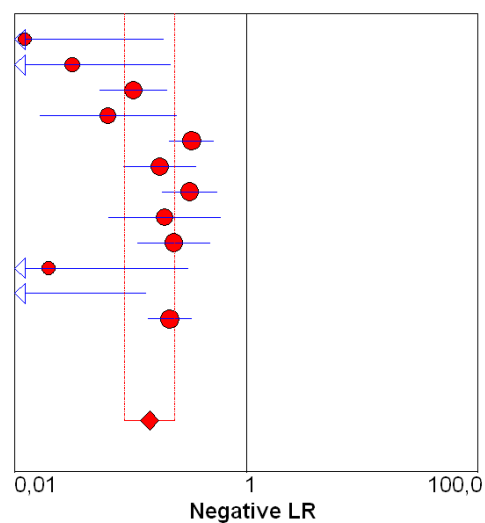
Study	LR-	[95% Conf. Interval.]	% Weight
Bartolotta TV (2006)	3,293	2,016 - 5,378	9,07
Beissert M (2002)	0,115	0,037 - 0,359	7,20
Bryant TH (2004)	0,207	0,122 - 0,352	8,98
Hohmann J (2003)	0,400	0,172 - 0,931	8,12
Leen E (2002)	4,598	2,394 - 8,828	8,67
Lemke AJ (2004)	1,778	0,295 - 10,719	5,21
Kim SH (2005)	1,046	0,559 - 1,956	8,74
Meloni MF (2001)	0,664	0,446 - 0,989	9,26
Quaia E (2004)	1,167	0,758 - 1,797	9,19
von Herbay A (2002)	0,506	0,198 - 1,295	7,82
von Herbay A (2004)	0,969	0,504 - 1,862	8,67
Xu HX (2006)	3,319	2,042 - 5,395	9,08
<b>(REM) pooled LR-</b>	<b>0,934</b>	<b>0,510 - 1,712</b>	

Heterogeneity chi-squared = 126,86 (d.f. = 11) p = 0,000

Inconsistency (I-square) = 91,3 %

Estimate of between-study variance (Tau-squared) = 0,9888

No. studies = 12.

**Negative LR (95% CI)**

Bartolotta TV (2006)	0,01	(0,00 - 0,19)
Beissert M (2002)	0,03	(0,00 - 0,22)
Bryant TH (2004)	0,11	(0,05 - 0,21)
Hohmann J (2003)	0,06	(0,02 - 0,25)
Leen E (2002)	0,33	(0,22 - 0,52)
Lemke AJ (2004)	0,18	(0,09 - 0,36)
Kim SH (2005)	0,32	(0,19 - 0,56)
Meloni MF (2001)	0,20	(0,06 - 0,60)
Quaia E (2004)	0,24	(0,12 - 0,48)
von Herbay A (2002)	0,02	(0,00 - 0,31)
von Herbay A (2004)	0,01	(0,00 - 0,13)
Xu HX (2006)	0,22	(0,14 - 0,33)

Random Effects Model

Pooled Negative LR = 0,15 (0,09 to 0,24)

Cochran-Q = 43,19; df = 11 (p = 0,0000)

Inconsistency (I-square) = 74,5 %

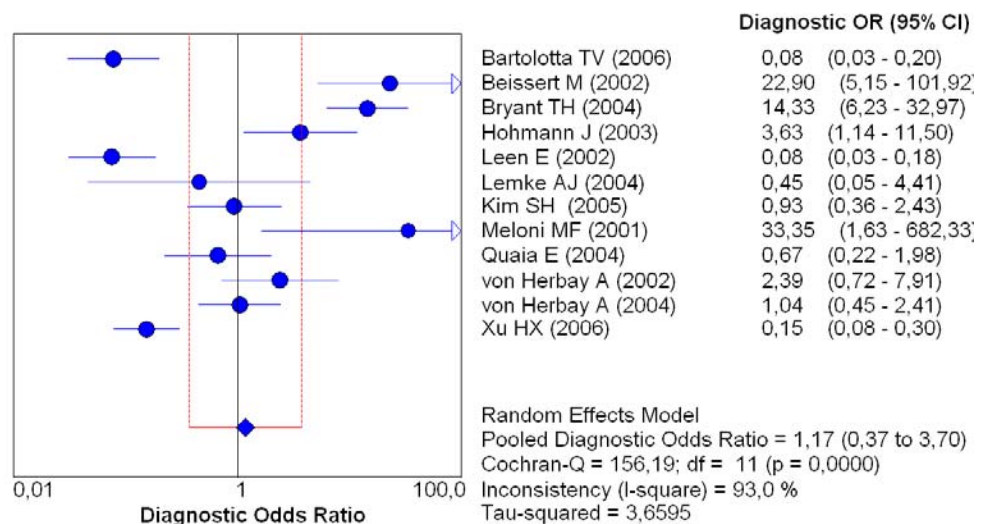
Tau-squared = 0,4519

## 7.2.5 Diagnostische Odds-Ratio; Läsionen

### 7.2.5.1 DOR ohne US-KM

<b>Summary Diagnostic Odds Ratio (Random effects model)</b>				
Study	DOR	[95% Conf. Interval.]		% Weight
Bartolotta TV (2006)	0,077	0,030	- 0,196	8,85
Beissert M (2002)	22,905	5,147	- 101,92	8,11
Bryant TH (2004)	14,330	6,228	- 32,971	8,95
Hohmann J (2003)	3,625	1,143	- 11,500	8,58
Leen E (2002)	0,075	0,031	- 0,183	8,89
Lemke AJ (2004)	0,453	0,047	- 4,407	6,87
Kim SH (2005)	0,934	0,359	- 2,431	8,82
Meloni MF (2001)	33,353	1,630	- 682,33	5,70
Quaia E (2004)	0,667	0,224	- 1,985	8,66
von Herbay A (2002)	2,386	0,720	- 7,907	8,52
von Herbay A (2004)	1,042	0,450	- 2,413	8,94
Xu HX (2006)	0,154	0,079	- 0,300	9,10
<b>(REM) pooled DOR</b>	<b>1,171</b>	<b>0,371</b>	<b>- 3,695</b>	

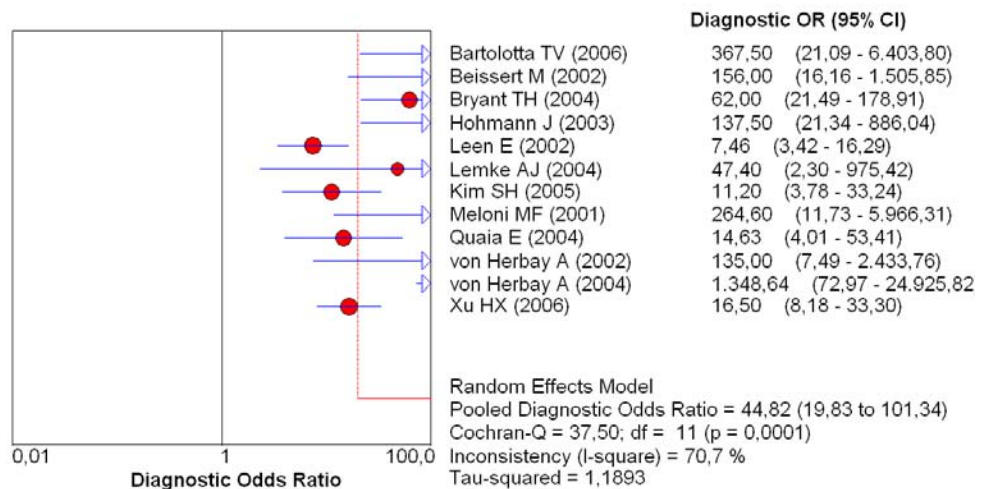
Heterogeneity chi-squared = 156,19 (d.f. = 11) p = 0,000  
 Inconsistency (I-square) = 93,0 %  
 Estimate of between-study variance (Tau-squared) = 3,6595  
 No. studies = 12.  
 Filter OFF  
 Add 1/2 to all cells of the studies with zero



## 7.2.5.2 DOR mit US-KM

<b>Summary Diagnostic Odds Ratio (Random effects model)</b>				
Study	DOR	[95% Conf. Interval.]		% Weight
Bartolotta TV (2006)	367,50	21,090	- 6403,8	5,22
Beissert M (2002)	156,00	16,161	- 1505,8	6,85
Bryant TH (2004)	62,000	21,486	- 178,91	11,69
Hohmann J (2003)	137,50	21,338	- 886,04	8,28
Leen E (2002)	7,461	3,417	- 16,291	12,85
Lemke AJ (2004)	47,400	2,303	- 975,42	4,85
Kim SH (2005)	11,204	3,776	- 33,244	11,57
Meloni MF (2001)	264,60	11,735	- 5966,3	4,66
Quaia E (2004)	14,629	4,006	- 53,413	10,65
von Herbay A (2002)	135,00	7,488	- 2433,8	5,14
von Herbay A (2004)	1348,6	72,969	- 24925,8	5,09
Xu HX (2006)	16,500	8,177	- 33,296	13,15
<b>(REM) pooled DOR</b>	<b>44,825</b>	<b>19,828</b>	<b>- 101,34</b>	

Heterogeneity chi-squared = 37,50 (d.f.= 11) p = 0,000  
 Inconsistency (I-square) = 70,7 %  
 Estimate of between-study variance (Tau-squared) = 1,1893  
 No. studies = 12.  
 Filter OFF  
 Add 1/2 to all cells of the studies with zero



## 8 Anhang 2: Arbeiten ausgeschlossen (Volltext nicht verfügbar)

Albrecht T, et al. (2004) Detection and characterisation of liver metastases. <i>European radiology</i> 14 Suppl 8:P25-33.
Bartolotta TV, et al. (2001) Contrast enhanced color Doppler in the diagnosis of benign hepatic focal lesions. <i>Asian Oceanian Journal of Radiology</i> 6:153-158.
Bunk A, et al. (1998) [Color Doppler sonography in liver surgery. Status of perioperative monitoring]. <i>Ultraschall Med</i> 19:202-212.
Carter R, et al. (1996) A prospective study of six methods for detection of hepatic colorectal metastases. <i>Annals of the Royal College of Surgeons of England</i> 78:27-30.
Chen MH, et al. (2005) [Early diagnosis of small hepatocellular carcinoma by new contrast-enhanced ultrasound technique]. <i>Beijing Da Xue Xue Bao</i> 37:458-462.
Chen MH, et al. (2005) High mechanical index post-contrast ultrasonography improves tissue structural display of hepatocellular carcinoma. <i>Chin Med J (Engl)</i> 118:2046-2051.
Chen XY, et al. (2006) Contrast-enhanced ultrasound, gray-scale ultrasound and color Doppler flow imaging in hepatocellular carcinoma. <i>Chinese Journal of Medical Imaging Technology</i> 22:189-192.
Chou YH, et al. (1998) Echo-enhancing sonography of hepatic tumors. <i>Journal of Medical Ultrasound</i> 6:123-129.
Chou YH, et al. (1999) Contrast-enhanced US in assessment of hepatocellular carcinoma following percutaneous ethanol injection. <i>Journal of Medical Ultrasound</i> 7:29-37.
Dalla Palma L, et al. (1997) [Diagnostic imaging and interventional therapy in hepatocarcinoma. Multi-center study of 290 cases]. <i>Radiol Med (Torino)</i> 94:30-36.
Fracanzani AL, et al. (2001) Contrast-enhanced Doppler ultrasonography in the diagnosis of hepatocellular carcinoma and premalignant lesions in patients with cirrhosis. <i>Hepatology</i> 34:1109-1112.
Garbagnati F, et al. (1994) US contrast enhancement with intra-arterial CO <sub>2</sub> injection in the staging of hepatocellular carcinomas. <i>Radiol Med (Torino)</i> 87:65-70.
Hara K, et al. (2001) Diagnosis of advanced hepatocellular carcinoma using contrast-enhanced harmonic gray-scale imaging with enhancement agents (Levovist): Correlation with helical CT and US angiography. <i>Journal of Medical Ultrasonics</i> 28:127-133.
Hosoki T, et al. (1999) Power Doppler sonography of hepatocellular carcinoma treated by transcatheter arterial chemoembolization. Assessment of the therapeutic effect. <i>Acta Radiol</i> 40:639-643.
Hosten N, et al. (1997) [Vascularization patterns in focal liver lesions: comparison of plain and signal-enhanced amplitude-modulated color duplex ultrasonography]. <i>Rofo</i> 166:507-513.
Hotta N, et al. (2003) Usefulness of contrast-enhanced ultrasonography with dynamic flow imaging to evaluate therapeutic effects for hepatocellular carcinoma. <i>Hepatogastroenterology</i> 50:1867-1871.
Hotta N, et al. (2005) Advanced dynamic flow imaging with contrast-enhanced ultrasonography for the evaluation of tumor vascularity in liver tumors. <i>Clinical Imaging</i> 29:34-41.
Janica J, et al. (2004) Contrast-enhanced, wide-band phase-inversion power Doppler imaging of hepatic focal nodular hyperplasia. <i>Hepatogastroenterology</i> 51:705-708.
Jung EM, et al. (2006) Vascularization of liver tumors - preliminary results with Coded Harmonic Angio (CHA), phase inversion imaging, 3D power Doppler and contrast medium-enhanced B-flow with second generation contrast agent (Optison). <i>Clin Hemorheol Microcirc</i> 34:483-497.
Li R, et al. (2006) Real-time pulse-inversion sonography using contrast agent: Differentiation between benign and malignant focal liver lesions. <i>Chinese Journal of Medical Imaging Technology</i> 22:186-188.
Libbrecht L, et al. (2002) Focal lesions in cirrhotic explant livers: pathological evaluation and accuracy of pretransplantation imaging examinations. <i>Liver Transpl</i> 8:749-761.
Matsuda Y, et al. (2004) Classification of ultrasonographic images of small hepatocellular carcinoma

using galactose-based contrast agent: Relation between image patterns and histologic features. <i>Journal of Medical Ultrasonics</i> 31:111-120.
Mikami M, et al. (2004) Usefulness of contrast harmonic imaging ultrasonography in detecting vascularity of hepatocellular carcinoma. <i>Hirosaki Medical Journal</i> 55:57-67.
Peschl R, et al. (2004) Differential diagnosis of focal liver lesions in signal-enhanced ultrasound using BR 1, a second-generation ultrasound signal enhancer. <i>Digestive Diseases</i> 22:73-80.
Qi Q, et al. (2003) Diagnosis in Focal Hepatic Lesions with Contrast-enhanced Color Doppler Sonography. <i>Fudan University Journal of Medical Sciences</i> 30:575-578.
Quaia E, et al. (2002) Characterization of focal hepatic lesions in cirrhotic patients by Pulse Inversion Harmonic Imaging US contrast specific technique with Levovist. <i>Radiol Med (Torino)</i> 104:285-294.
Suzuki S, et al. (2004) Differential diagnosis of hepatic nodules using delayed parenchymal phase imaging of levovist contrast ultrasound: Comparative study with SPIO-MRI. <i>Hepatology Research</i> 29:122-126.
Tanaka S, et al. (1998) Value of contrast-enhanced color Doppler sonography in diagnosing hepatocellular carcinoma with special attention to the "color-filled pattern". <i>J Clin Ultrasound</i> 26:207-212.
Tanaka S, et al. (2005) Contrast-enhanced multiphase dynamic ultrasonography for the characterization of liver tumors. <i>Journal of Medical Ultrasonics</i> 32:57-63.
Tovo CV, et al. (2003) Contrast-enhanced ultrasonography in the differential diagnosis of liver tumors. <i>GED - Gastroenterologia Endoscopia Digestiva</i> 22 (2), pp. 47-52.
Vallone P, et al. (2003) Local ablation procedures in primary liver tumors: Levovist US versus spiral CT to evaluate therapeutic results. <i>Anticancer Res</i> 23:5075-5079.
Vilana R, et al. (2003) Contrast-enhanced power Doppler sonography and helical computed tomography for assessment of vascularity of small hepatocellular carcinomas before and after percutaneous ablation. <i>J Clin Ultrasound</i> 31:119-128.
Wang JH, et al. (2006) Flash-echo contrast sonography in the evaluation of response of small hepatocellular carcinoma to percutaneous ablation. <i>J Clin Ultrasound</i> 34:161-168.
Wen YL, et al. (2003) Assessment of image quality of contrast-enhanced power Doppler imaging in hepatocellular carcinoma with the personal ultrasound imager: Comparison with the conventional machine. <i>Journal of Medical Ultrasonics</i> 30:31-38.
Wen YL, et al. (2003) Value of new contrast harmonic technique for detecting tumor vascularity in hepatocellular carcinoma: Preliminary results. <i>Journal of Medical Ultrasonics</i> 30:85-92.
Wen YL, et al. (2004) Detection of intratumoral vascularity in small hepatocellular carcinoma by coded phase inversion harmonics. <i>Intervirology</i> 47:169-178.
Wu W, et al. (2006) [Application of contrast-enhanced ultrasound to increase the diagnostic rate of liver tumor by biopsy]. <i>Zhonghua Yi Xue Za Zhi</i> 86:116-120.
Xu HX, et al. (2005) [Characterization of focal liver lesions using an innovative contrast-enhanced ultrasound technique]. <i>Zhonghua Wai Ke Za Zhi</i> 43:1375-1378.
Xu HX, et al. (2006) Characterization of focal liver lesions using contrast-enhanced sonography with a low mechanical index mode and a sulfur hexafluoride-filled microbubble contrast agent. <i>J Clin Ultrasound</i> 34:261-272.
Yamamoto K, et al. (1998) [Diagnosis of small hepatocellular carcinoma by US angiography with intraarterial CO <sub>2</sub> microbubbles imaging]. <i>Nippon Rinsho</i> 56:951-955.
Yang CC, et al. (2002) Enhanced color flows in hepatic tumors. <i>Hepatogastroenterology</i> 49:1506-1509.
Yucel C, et al. (2002) Detection and differential diagnosis of hepatic masses using pulse inversion harmonic imaging during the liver-specific late phase of contrast enhancement with Levovist. <i>J Clin Ultrasound</i> 30:203-212.
Zhao YZ, et al. (2006) Comparison of contrast-enhanced ultrasound and contrast-enhanced CT in detecting liver tumors. <i>Chinese Journal of Medical Imaging Technology</i> 22:183-185.
Zheng RQ, et al. (2004) Hepatocellular carcinoma with nodule-in-nodule appearance: demonstration by contrast-enhanced coded phase inversion harmonic imaging. <i>Intervirology</i> 47:184-190.

## 9 Anhang 3: Arbeiten ausgeschlossen (auf Basis der In- und Exklusionskriterien)

Albrecht T, et al. (2002) Characterization of focal liver lesions with phase inversion ultrasound during the late liver-specific phase of Levovist. Acad Radiol 9 Suppl 2:S375.
Albrecht T, et al. (2002) Improved detection of liver metastases with phase inversion ultrasound during the late phase of levovist. Acad Radiol 9 Suppl 1:S236-239.
Bartolozzi C, et al. (1998) Hepatocellular carcinoma treatment with percutaneous ethanol injection: Evaluation with contrast-enhanced Color Doppler US. Radiology 209:387-393.
Bauer A, et al. (1999) Liver-specific imaging with SHU 563A: diagnostic potential of a new class of ultrasound contrast media. European radiology 9 Suppl 3:S349-352.
Beissert M, et al. (2000) Vergleich von Contrast Harmonic Imaging im B-Mode mit stimulierter akustischer Emission, konventioneller B-Mode US und Spiral CT in der Detektion fokaler Leberläsionen. Röfo 172:361-366.
Bernatik T, et al. (2001) Detection of liver metastases: comparison of contrast-enhanced wide-band harmonic imaging with conventional ultrasonography. J Ultrasound Med 20:509-515.
Bernatik T, et al. (2002) Hepatische Transitzeit eines Echosignalverstärkers als Indikator einer Lebermetastasierung - erste klinische Ergebnisse. Ultraschall Med 23: 91-95.
Bernatik T, et al. (2003) Lebermetastasendetektion. Vergleich Kontrastmittel - Ultraschall mit Echosignalverstärkern der ersten versus zweiten Generation. Ultraschall Med 24:175-179.
Bertolotto M, et al. (2000) Characterization of unifocal liver lesions with pulse inversion harmonic imaging after Levovist injection: preliminary results. European radiology 10:1369-1376.
Bleuzen A, et al. (2006) Diagnostic accuracy of contrast-enhanced ultrasound in focal lesions of the liver using cadence contrast pulse sequencing. Ultraschall Med 27:40-48.
Blomley MJK, et al. (2001) Do different types of liver lesions differ in their uptake of the microbubble contrast agent SH U 508A in the late liver phase? Early experience. Radiology 220:661-667.
Catala V, et al. (2006) Characterization of focal liver lesions: comparative study of contrast-enhanced ultrasound versus spiral computed tomography. Eur Radiol 17(4):1066-73. Epub 2006 Oct 27.
Catalano O, et al. (1999) Hepatocellular carcinoma treated with chemoembolization: assessment with contrast-enhanced doppler ultrasonography. Cardiovasc Intervent Radiol 22:486-492.
Cedrone A, et al. (2001) Comparison between color power Doppler ultrasound with echo-enhancer and spiral computed tomography in the evaluation of hepatocellular carcinoma vascularization before and after ablation procedures. Am J Gastroenterol 96:1854-1859.
Celik H, et al. (2005) Characterization of hyperechoic focal liver lesions: quantitative evaluation with pulse inversion harmonic imaging in the late phase of levovist. J Ultrasound Med 24:39-47.
Chen MH, et al. (2006) The role of contrast-enhanced ultrasound on the diagnosis of small hepatocellular carcinoma ( $\leq 3$ cm) in patients with cirrhosis. Hepatol Res 35:281-288.
Chen RC, et al. (2002) Assessment of vascularity in hepatic tumors: Comparison of power Doppler sonography and intraarterial CO <sub>2</sub> -enhanced sonography. American Journal of Roentgenology 178:67-73.
Chen RC, et al. (2002) Intravenous contrast-enhanced Doppler sonography and intra-arterial carbon dioxide-enhanced sonography in the assessment of hepatocellular carcinoma vascularity before and after treatment. Acta Radiol 43:411-414.
Choi BI, et al. (2000) Vascularity of hepatocellular carcinoma: assessment with contrast-enhanced second-harmonic versus conventional power Doppler US. Radiology 214:381-386.
Cioni D, et al. (2000) Therapeutic effect of transcatheter arterial chemoembolization on hepatocellular carcinoma: evaluation with contrast-enhanced harmonic power Doppler ultrasound. European radiology 10:1570-1575.
Dalla Palma L, et al. (1999) Detection of liver metastases with pulse inversion harmonic imaging: preliminary results. European radiology 9 Suppl 3:S382-387.
Dalla Palma L, et al. (2000) Detection of liver metastases with pulse inversion harmonic imaging. Ul-

Anhang 3: Arbeiten ausgeschlossen (auf Basis der In- und Exklusionskriterien)

trasound in Medicine and Biology 26 (SUPPL. 2), pp. A124
Del Frate C, et al. (2003) Comparing Levovist-enhanced pulse inversion harmonic imaging and ferumoxides-enhanced MR imaging of hepatic metastases. <i>AJR Am J Roentgenol</i> 180:1339-1346.
Dietrich CF, et al. (2004) Improved characterisation of histologically proven liver tumours by contrast enhanced ultrasonography during the portal venous and specific late phase of SHU 508A. <i>Gut</i> 53:401-405.
Dietrich CF, et al. (2006) Assessment of metastatic liver disease in patients with primary extrahepatic tumors by contrast-enhanced sonography versus CT and MRI. <i>World J Gastroenterol</i> 12:1699-1705.
Dill-Macky MJ, et al. (2002) Focal hepatic masses: Enhancement patterns with SH U 508A and pulse-inversion US. <i>Radiology</i> 222:95-102.
Ding H, et al. (2001) Contrast-enhanced subtraction harmonic sonography for evaluating treatment response in patients with hepatocellular carcinoma. <i>AJR Am J Roentgenol</i> 176:661-666.
Ding H, et al. (2001) Evaluation of posttreatment response of hepatocellular carcinoma with contrast-enhanced coded phase-inversion harmonic US: comparison with dynamic CT. <i>Radiology</i> 221:721-730.
Ding H, et al. (2001) Hepatocellular carcinoma: depiction of tumor parenchymal flow with intermittent harmonic power Doppler US during the early arterial phase in dual-display mode. <i>Radiology</i> 220:349-356.
D'Onofrio M, et al. (2004) Contrast-enhanced US of hepatocellular carcinoma. <i>Radiol Med (Torino)</i> . 2004 Apr;107(4):293-303.
D'Onofrio M, et al. (2006) Focal liver lesions: sinusoidal phase of CEUS. <i>Abdom Imaging</i> . Published online: 26 June 2006
Esteban JM, et al. (2002) Improved detection of liver metastases with contrast-enhanced wideband harmonic imaging: comparison with CT findings. <i>Eur J Ultrasound</i> 15:119-126.
Esteban JM, et al. (2002) Therapeutic effect of chemoembolization therapy on hepatocellular carcinoma: evaluation with contrast-enhanced power Doppler sonography and contrast-enhanced harmonic imaging. <i>Acad Radiol</i> 9 Suppl 2:S382-383.
Fan ZH, et al. (2006) Evaluation of primary malignancies of the liver using contrast-enhanced sonography: correlation with pathology. <i>AJR Am J Roentgenol</i> 186:1512-1519.
Foroutani A, et al. (2000) Laparoscopic ultrasound vs triphasic computed tomography for detecting liver tumors. <i>Arch Surg</i> 135:933-938.
Furuse J, et al. (2000) Assessment of arterial tumor vascularity in small hepatocellular carcinoma. Comparison between color doppler ultrasonography and radiographic imagings with contrast medium: dynamic CT, angiography, and CT hepatic arteriography. <i>Eur J Radiol</i> 36:20-27.
Furuse J, et al. (2003) Contrast enhancement patterns of hepatic tumours during the vascular phase using coded harmonic imaging and Levovist to differentiate hepatocellular carcinoma from other focal lesions. <i>Br J Radiol</i> 76:385-392.
Gaiani S, et al. (2004) Usefulness of contrast-enhanced perfusional sonography in the assessment of hepatocellular carcinoma hypervascular at spiral computed tomography. <i>J Hepatol</i> 41:421-426.
Giorgio A, et al. (2004) Contrast-enhanced sonographic appearance of hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis: comparison with contrast-enhanced helical CT appearance. <i>AJR Am J Roentgenol</i> 183:1319-1326.
Giovagnoni A, et al. (2001) [Pulse inversion ultrasonography with ultrasonography contrast media (levovist) in the evaluation of hepatic metastasis]. <i>Radiol Med (Torino)</i> 101:111-117.
Gültekin S, et al. (2006) The role of late-phase pulse inversion harmonic imaging in the detection of occult hepatic metastases. <i>J Ultrasound Med</i> 25:1139-1145.
Hartmeier SH, et al. (1999) Kontrastmittelverstärkte Duplex-Sonographie von Lebertumoren. <i>Schweiz Med Wochenschr</i> 129:265-269.
Harvey CJ, et al. (2000) Hepatic malignancies: Improved detection with pulse-inversion US in late phase of enhancement with SH U 508A - Early experience. <i>Radiology</i> 216:903-908.
Honda T, et al. (2003) Comparison of contrast-enhanced harmonic ultrasonography and power Doppler ultrasonography for depicting vascularity of hepatocellular carcinoma identified by angiography-assisted CT. <i>Hepatology Research</i> 27:314-321.
Hosten N, et al. (1999) Contrast-enhanced power Doppler sonography: improved detection of character-



Anhang 3: Arbeiten ausgeschlossen (auf Basis der In- und Exklusionskriterien)

istic flow patterns in focal liver lesions. <i>J Clin Ultrasound</i> 27:107-115.
Inoue T, et al. (2005) Differential diagnosis of nodular lesions in cirrhotic liver by post-vascular phase contrast-enhanced US with Levovist: comparison with superparamagnetic iron oxide magnetic resonance images. <i>J Gastroenterol</i> 40:1139-1147.
Isozaki T, et al. (2003) Differential Diagnosis of Hepatic Tumors by Using Contrast Enhancement Patterns at US. <i>Radiology</i> 229:798-805.
Jang HJ, et al. (2003) Focal hepatic lesions: Evaluation with contrast-enhanced gray-scale harmonic US. <i>Korean Journal of Radiology</i> 4:91-100.
Janica J, et al. (2005) Usefulness of contrast-enhanced phase-inversion harmonic power Doppler imaging in the diagnosis of hepatic hemangiomas. <i>Polish Journal of Radiology</i> 70:73-78.
Janica JR, et al. (2004) Evaluation of enhancement patterns of focal nodular hyperplasia in contrast-enhanced, wide-band phase-inversion harmonic power Doppler imaging of the liver. <i>Med Sci Monit</i> 10 Suppl 3:17-21.
Janica JR, et al. (2004) Hemangiomas and focal nodular hyperplasia images in contrast-enhanced, wide-band phase-inversion harmonic power Doppler imaging. <i>Med Sci Monit</i> 10 Suppl 3:26-31.
Karabacakoglu A, et al. (2003) Contrast media-enhanced power Doppler sonography for evaluation of hemangiomas and malignant tumors in the liver. <i>J Gastroenterol Hepatol</i> 18:92-98.
Khong PL, et al. (1999) Ultrasound contrast agent Levovist in colour Doppler sonography of hepatocellular carcinoma in Chinese patients. <i>Australas Radiol</i> 43:156-159.
Kim AY, et al. (1998) Hepatocellular carcinoma: power Doppler US with a contrast agent--preliminary results. <i>Radiology</i> 209:135-140.
Kim CK, et al. (2005) Therapeutic response assessment of percutaneous radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma: utility of contrast-enhanced agent detection imaging. <i>Eur J Radiol</i> 56:66-73.
Kim EA, et al. (2003) Focal hepatic lesions: contrast-enhancement patterns at pulse-inversion harmonic US using a microbubble contrast agent. <i>Korean J Radiol</i> 4:224-233.
Kim HJ, et al. (2006) Assessment of the therapeutic response of hepatocellular carcinoma treated with transcatheter arterial chemoembolization: comparison of contrast-enhanced sonography and 3-phase computed tomography. <i>J Ultrasound Med</i> 25:477-486.
Kim TK, et al. (1999) Limitations of characterization of hepatic hemangiomas using a sonographic contrast agent (Levovist) and power Doppler ultrasonography. <i>J Ultrasound Med</i> 18:737-743.
Klein D, et al. (2004) Quantitative dynamic contrast-enhanced sonography of hepatic tumors. <i>European radiology</i> 14:1082-1091.
Koda M, et al. (2004) Qualitative assessment of tumor vascularity in hepatocellular carcinoma by contrast-enhanced coded ultrasound: comparison with arterial phase of dynamic CT and conventional color/power Doppler ultrasound. <i>European radiology</i> 14:1100-1108.
Krix M, et al. (2004) Low mechanical index contrast-enhanced ultrasound better reflects high arterial perfusion of liver metastases than arterial phase computed tomography. <i>Invest Radiol</i> 39:216-222.
Kubota K, et al. (2001) Evaluation of hepatocellular carcinoma after treatment with transcatheter arterial chemoembolization: comparison of Lipiodol-CT, power Doppler sonography, and dynamic MRI. <i>Abdom Imaging</i> 26:184-190.
Kudo M, et al. (1992) Small hepatocellular carcinoma: Diagnosis with US angiography with intraarterial CO <sub>2</sub> microbubbles. <i>Radiology</i> 182:155-160.
Lassau N, et al. (2005) Role of contrast-enhanced color Doppler ultrasonography and dynamic flow in the evaluation of hepatic tumors treated with radiofrequency. <i>Cancer Imaging</i> 5:39-45.
Lee JY, et al. (2002) Improved sonographic imaging of hepatic hemangioma with contrast-enhanced coded harmonic angiography: comparison with MR imaging. <i>Ultrasound Med Biol</i> 28:287-295.
Leen E, et al. (1994) Improved sensitivity of colour Doppler flow imaging of colorectal hepatic metastases using galactose microparticles: a preliminary report. <i>Br J Surg</i> 81:252-254.
Leen E, et al. (2006) Prospective multicenter trial evaluating a novel method of characterizing focal liver lesions using contrast-enhanced sonography. <i>AJR Am J Roentgenol</i> 186:1551-1559.
Luo BM, et al. (2005) Differentiation between malignant and benign nodules in the liver: use of contrast C3-MODE technology. <i>World J Gastroenterol</i> 11:2402-2407.
Meloni MF, et al. (2006) Radiofrequency ablation of liver tumors: the role of microbubble ultrasound

Anhang 3: Arbeiten ausgeschlossen (auf Basis der In- und Exklusionskriterien)

contrast agents. <i>Ultrasound Q</i> 22:41-47.
Migaleddu V, et al. (2004) Characterization of focal liver lesions in real time using harmonic imaging with high mechanical index and contrast agent levovist. <i>AJR Am J Roentgenol</i> 182:1505-1512.
Minami Y, et al. (2003) Transcatheter arterial chemoembolization of hepatocellular carcinoma: Usefulness of coded phase-inversion harmonic sonography. <i>American Journal of Roentgenology</i> 180:703-708.
Morimoto M, et al. (2003) Contrast-enhanced harmonic gray-scale sonographic-histologic correlation of the therapeutic effects of transcatheter arterial chemoembolization in patients with hepatocellular carcinoma. <i>AJR Am J Roentgenol</i> 181:65-69.
Morimoto M, et al. (2005) Evaluation using contrast-enhanced harmonic gray scale sonography after radio frequency ablation of small hepatocellular carcinoma: sonographic-histopathologic correlation. <i>J Ultrasound Med</i> 24:273-283.
Nicolau C, et al. (2004) Evaluation of hepatocellular carcinoma using SonoVue, a second generation ultrasound contrast agent: correlation with cellular differentiation. <i>European radiology</i> 14:1092-1099.
Nicolau C, et al. (2006) Importance of evaluating all vascular phases on contrast-enhanced sonography in the differentiation of benign from malignant focal liver lesions. <i>AJR Am J Roentgenol</i> 186:158-167.
Niizawa G, et al. (2005) Monitoring of hepatocellular carcinoma, following proton radiotherapy, with contrast-enhanced color Doppler ultrasonography. <i>J Gastroenterol</i> 40:283-290.
Nikolova S, et al. (1997) Contrast ultrasound in differential diagnosis in benign and malignant liver lesions. <i>Ultrasound in Medicine and Biology</i> 23, Suppl. 1: S34.
Numata K, et al. (2001) Contrast-enhanced, wide-band harmonic gray scale imaging of hepatocellular carcinoma: correlation with helical computed tomographic findings. <i>J Ultrasound Med</i> 20:89-98.
Numata K, et al. (2001) Using contrast-enhanced sonography to assess the effectiveness of transcatheter arterial embolization for hepatocellular carcinoma. <i>AJR Am J Roentgenol</i> 176:1199-1205.
Ogawa S, et al. (2006) Evaluation of pathological features of hepatocellular carcinoma by contrast-enhanced ultrasonography: comparison with pathology on resected specimen. <i>Eur J Radiol</i> 59:74-81.
Ohto M (2000) Characteristic vascular patterns of liver tumors post administration of a contrast agent. <i>Ultrasound in Medicine and Biology</i> 26, Issue SUPPL. 2: A124.
Ohto M, et al. (2005) Vascular flow patterns of hepatic tumors in contrast-enhanced 3-dimensional fusion ultrasonography using plane shift and opacity control modes. <i>Journal of Ultrasound in Medicine</i> 24:49-57.
Oldenburg A, et al. (2005) Detection of hepatic metastases with low MI real time contrast enhanced sonography and SonoVue. <i>Ultraschall Med</i> 26:277-284.
Passamonti M, et al. (2005) Characterization of focal liver lesions with a new ultrasound contrast agent using continuous low acoustic power imaging: comparison with contrast enhanced spiral CT. <i>Radiol Med (Torino)</i> 109:358-369.
Pennisi F, et al. (1998) Lesioni focali epatiche: ruolo dell'eco color Doppler con mezzo di contrasto. <i>Radiol Med (Torino)</i> 96:579-587.
Plew J, et al. (2000) Early experience in the use of Levovist ultrasound contrast in the evaluation of liver masses. <i>Australasian Radiology</i> 44:28-31.
Quaia E, et al. (2002) Characterization of liver hemangiomas with pulse inversion harmonic imaging. <i>Europ Radiol</i> 12:537-544.
Quaia E, et al. (2003) Detection of liver metastases by pulse inversion harmonic imaging during Levovist late phase: comparison with conventional ultrasound and helical CT in 160 patients. <i>European radiology</i> 13:475-483.
Quaia E, et al. (2003) US characterization of focal hepatic lesions with intermittent high-acoustic-power mode and contrast material. <i>Acad Radiol</i> 10:739-750.
Quaia E, et al. (2004) Characterization of focal liver lesions with contrast-specific US modes and a sulfur hexafluoride-filled microbubble contrast agent: diagnostic performance and confidence. <i>Radiology</i> 232:420-430.
Quaia E, et al. (2006) Comparison of contrast-enhanced ultrasonography versus baseline ultrasound and contrast-enhanced computed tomography in metastatic disease of the liver: diagnostic performance and confidence. <i>European radiology</i> 16:1599-1609.
Quaia E, et al. (2006) Comparison of visual and quantitative analysis for characterization of insonated

Anhang 3: Arbeiten ausgeschlossen (auf Basis der In- und Exklusionskriterien)

liver tumors after microbubble contrast injection. <i>AJR Am J Roentgenol</i> 186:1560-1570.
Rabenandrasana HA, et al. (2004) Comparison between tissue harmonic imaging and liver-specific late-phase contrast-enhanced pulse-inversion imaging in the detection of hepatocellular carcinoma and liver metastasis. <i>Radiat Med</i> 22:90-97.
Riccabona M, et al. (2000) Echo-enhanced color Doppler sonography in children and adolescents. <i>J Ultrasound Med</i> 19:789-796.
Ricke J, et al. (2000) Assessment of the vascularization of neuroendocrine tumors by stimulated acoustic emission of SH U 508A ultrasound contrast agent and color or power Doppler sonography. <i>Invest Radiol</i> 35:253-259.
Robbin ML, et al. (1998) Perflenenapent emulsion: a US contrast agent for diagnostic radiology--multicenter, double-blind comparison with a placebo. EchoGen Contrast Ultrasound Study Group. <i>Radiology</i> 207:717-722.
Schultz JF, et al. (1999) Hepatic tumor imaging using iron oxide MRI: comparison with computed tomography, clinical impact, and cost analysis. <i>Ann Surg Oncol</i> 6:691-698.
Shibata T, et al. (1996) Sonographic characteristics of recurrent hepatocellular carcinoma. <i>European radiology</i> 6:443-447.
Shima T, et al. (2005) Evaluation of transcatheter arterial embolization therapy on hepatocellular carcinomas using contrast-enhanced harmonic power Doppler sonography: Comparison with CT, power Doppler sonography, and dynamic MRI. <i>J Med Ultrasonics</i> 32:107-113.
Shimizu M, et al. Usefulness of contrast-enhanced ultrasonography with a new contrast mode, Agent Detection Imaging, in evaluating therapeutic response in hepatocellular carcinoma treated with radio-frequency ablation therapy. <i>Hepatology Research</i> 29 (4), pp. 235-242
Shirato K, et al. (2002) Hepatocellular carcinoma: therapeutic experience with percutaneous ethanol injection under real-time contrast-enhanced color Doppler sonography with the contrast agent Levovist. <i>J Ultrasound Med</i> 21:1015-1022.
Skjoldbye B, et al. (2002) Improved detection and biopsy of solid liver lesions using pulse-inversion ultrasound scanning and contrast agent infusion. <i>Ultrasound Med Biol</i> 28:439-444.
Solbiati L, et al. (1999) Radio-frequency ablation of hepatic metastases: postprocedural assessment with a US microbubble contrast agent--early experience. <i>Radiology</i> 211:643-649.
Strobel D, et al. (2001) Dynamic contrast-enhanced power Doppler sonography improves the differential diagnosis of liver lesions. <i>Int J Colorectal Dis</i> 16:247-256.
Strobel D, et al. (2001) Harmonic Imaging zur Verbesserung der Diagnostik von Lebertumoren - ein Werkstattbericht. <i>Z Gastroenterol</i> 39:287-289, 292-284.
Strobel D, et al. (2003) Phase inversion harmonic imaging versus contrast-enhanced power Doppler sonography for the characterization of focal liver lesions. <i>Int J Colorectal Dis</i> 18:63-72.
Strobel D, et al. (2005) Contrast-enhanced sonography for the characterisation of hepatocellular carcinomas--correlation with histological differentiation. <i>Ultraschall Med</i> 26:270-276.
Strunk H, et al. (2005) [Contrast-enhanced "low MI real-time" sonography for the assessment of the malignancy of focal liver lesions]. <i>Rofo</i> 177:1394-1404.
Suzuki Y, et al. (2003) Clinical utility of sequential imaging of hepatocellular carcinoma by contrast-enhanced power Doppler ultrasonography. <i>Eur J Radiol</i> 48:214-219.
Tello R, et al. (2001) Prediction rule for characterization of hepatic lesions revealed on MR imaging: estimation of malignancy. <i>AJR Am J Roentgenol</i> 176:879-884.
Toyoda H, et al. (1997) Significance of tumor vascularity as a predictor of long-term prognosis in patients with small hepatocellular carcinoma treated by percutaneous ethanol injection therapy. <i>J Hepatol</i> 26:1055-1062.
Tranquart F, et al. (2004) Apport de l'échographie de contraste et échographie conventionnelle simultanée en pathologie hépatique. <i>J Radiol</i> 85:755-762.
Uggowitz M, et al. (1998) Sonographic evaluation of focal nodular hyperplasias (FNH) of the liver with a transpulmonary galactose-based contrast agent (Levovist). <i>Br J Radiol</i> 71:1026-1032.
Uggowitz MM, et al. (1999) Echo-enhanced Doppler sonography of focal nodular hyperplasia of the liver. <i>J Ultrasound Med</i> 18:445-451; quiz 453-444.
Vilana R, et al. (2006) Is microbubble-enhanced ultrasonography sufficient for assessment of response

Anhang 3: Arbeiten ausgeschlossen (auf Basis der In- und Exklusionskriterien)

to percutaneous treatment in patients with early hepatocellular carcinoma? European radiology 16:2454-2462.
von Herbay A, et al. (2002) Pulse inversion sonography in the early phase of the sonographic contrast agent Levovist: differentiation between benign and malignant focal liver lesions. J Ultrasound Med 21:1191-1200.
von Herbay A, et al. (2004) Differentiation between benign and malignant hepatic lesions: utility of color stimulated acoustic emission with the microbubble contrast agent Levovist. J Ultrasound Med 23:207-215.
Wen YL, et al. (2003) Radiofrequency ablation of hepatocellular carcinoma: Therapeutic response using contrast-enhanced coded phase-inversion harmonic sonography. American Journal of Roentgenology 181:57-63.
Wen YL, et al. (2004) Characterization of hepatic tumors: value of contrast-enhanced coded phase-inversion harmonic angio. AJR Am J Roentgenol 182:1019-1026.
Wu W, et al. (2006) The role of contrast-enhanced sonography of focal liver lesions before percutaneous biopsy. AJR Am J Roentgenol 187:752-761.
Yamamoto K, et al. (2002) Diagnosis of hepatocellular carcinoma using digital subtraction imaging with the contrast agent, Levovist: comparison with helical CT, digital subtraction angiography, and US angiography. Oncol Rep 9:789-792.
Yamamoto K, et al. (2003) The usefulness of digital subtraction imaging with Levovist in the diagnosis of focal hepatic tumors. Int J Oncol 22:353-358.
Yamamoto K, et al. (2005) 1.5 Harmonic Imaging Sonography with microbubble contrast agent improves characterization of hepatocellular carcinoma. World J Gastroenterol 11:5607-5613.
Yamamoto K, et al. (2005) The usefulness of 1.5 harmonic imaging ultrasonography with Levovist in the diagnosis of focal hepatic tumors. Int J Oncol 27:989-995.
Yamamoto K, et al. (2005) Usefulness of digital subtraction imaging with Levovist in the diagnosis of hepatocellular carcinomas. Oncol Rep 13:95-99.
Youk JH, et al. (2003) Contrast-enhanced agent detection imaging: Value in the characterization of focal hepatic lesions. Journal of Ultrasound in Medicine 22:897-910.
Youk JH, et al. (2003) Therapeutic response evaluation of malignant hepatic masses treated by interventional procedures with contrast-enhanced agent detection imaging. J Ultrasound Med 22:911-920.