

# Ultrassonografia transcraniana na doença de Parkinson

## Transcranial sonography in Parkinson's disease

Edson Bor-Seng-Shu<sup>1</sup>, José Luiz Pedrosa<sup>2</sup>, Daniel Ciampi de Andrade<sup>1</sup>, Orlando Graziani Povoas Barsottini<sup>3</sup>, Luiz Augusto Franco de Andrade<sup>4</sup>, Egberto Reis Barbosa<sup>5</sup>, Manoel Jacobsen Teixeira<sup>1</sup>

### RESUMO

A ultrassonografia transcraniana tem se tornado ferramenta útil no diagnóstico diferencial das síndromes parkinsonianas. Trata-se de um método não invasivo e de baixo custo. O principal achado da ultrassonografia transcraniana em pacientes com doença de Parkinson idiopática é o aumento da ecogenicidade, ou hiperecogenicidade, na região da substância negra mesencefálica, presente em mais de 90% dos casos, o que reflete disfunção da via dopaminérgica nigroestriatal. O presente trabalho abordou como a hiperecogenicidade da substância negra pode auxiliar no diagnóstico diferencial das síndromes parkinsonianas.

**Descritores:** Doença de Parkinson/ultrassonografia; Ultrassonografia doppler transcraniana; Diagnóstico diferencial

### ABSTRACT

Transcranial sonography has become a useful tool in the differential diagnosis of parkinsonian syndromes. This is a non-invasive, low cost procedure. The main finding on transcranial sonography in patients with idiopathic Parkinson's disease is an increased echogenicity of the mesencephalic substantia nigra region. This hyperechogenicity is present in more than 90% of cases, and reflects a dysfunction in the dopaminergic nigrostriatal pathway. This study discussed how the hyperechogenicity of the substantia nigra may facilitate the differential diagnosis of parkinsonian syndromes.

**Keywords:** Parkinson disease/ultrasonography; Ultrasonography, doppler, transcranial; Diagnosis, differential

### INTRODUÇÃO

A doença de Parkinson (DP) é uma doença neurodegenerativa frequente e caracteriza-se clinicamente por

rigidez “em roda denteada”, tremor de repouso (sinal mais comum), bradicinesia (sinal mais importante e incapacitante) e instabilidade postural (não associada a disfunções primárias visual, cerebelar, proprioceptiva e vestibular)<sup>(1)</sup>. De acordo com *United Kingdom Parkinson's Disease Society Brain Bank*<sup>(2)</sup>, a suspeita dessa doença deve ser levantada na presença de bradicinesia associada a pelo menos um dos sinais clínicos descritos anteriormente e com a exclusão de diversas causas de parkinsonismo. Durante o seguimento clínico desses doentes, devem-se observar pelo menos três dos seguintes critérios: início unilateral, tremor de repouso, caráter progressivo, assimetria persistente acometendo mais intensamente o lado do início dos sintomas, resposta satisfatória à levodopa, resposta à levodopa durante 5 anos ou mais, ocorrência de discinesia e curso clínico de 10 anos ou mais.

A prevalência da DP é estimada em 150 a 200 casos da doença a cada 100.000 habitantes; pode acometer até 3,3% dos indivíduos com idade superior a 65 anos. O início dos sintomas da DP antes da sexta década de vida é incomum<sup>(3)</sup>. No Brasil, estudo realizado na cidade de Bambuí (MG) revelou que, entre 1.185 participantes com idade superior a 63 anos, 3,3% apresentavam DP<sup>(4)</sup>.

Desde sua primeira descrição, em 1817, por James Parkinson, o diagnóstico da DP permanece essencialmente clínico<sup>(5)</sup>. A confirmação desse diagnóstico por meio de exame anatomopatológico fundamenta-se na demonstração da perda de neurônios dopaminérgicos ricos em neuromelanina na *pars compacta* da substân-

<sup>1</sup> Divisão de Clínica Neurocirúrgica, Universidade de São Paulo – USP, São Paulo (SP), Brasil; Hospital Israelita Albert Einstein – HIAE, São Paulo (SP), Brasil.

<sup>2</sup> Departamento de Neurologia e Neurocirurgia, Universidade Federal de São Paulo – UNIFESP, São Paulo (SP), Brasil; Hospital Israelita Albert Einstein – HIAE, São Paulo (SP), Brasil.

<sup>3</sup> Instituto do Cérebro – InCe, Hospital Israelita Albert Einstein – HIAE, São Paulo (SP), Brasil; Departamento de Neurologia e Neurocirurgia, Universidade Federal de São Paulo – UNIFESP, São Paulo (SP), Brasil.

<sup>4</sup> Instituto do Cérebro – InCe, Hospital Israelita Albert Einstein – HIAE, São Paulo (SP), Brasil.

<sup>5</sup> Divisão de Clínica Neurocirúrgica, Universidade de São Paulo – USP, São Paulo (SP), Brasil.

Autor correspondente: Edson Bor-Seng-Shu – Clínica de Ultrassom Doppler Transcraniano – Rua Loefgreen, 1.272 – Vila Clementino – CEP: 04040-001 – São Paulo (SP), Brasil – Telefone: (11) 5571-3532 – Email: edsonshu@hotmail.com

Data de submissão: 4/3/2012 – Data de aceite: 25/5/2012

cia negra (SN) do mesencéfalo associada à ocorrência de inclusões citoplasmáticas eosinofílicas, conhecidas como corpos de Lewy, nos neurônios mesencefálicos remanescentes<sup>(2,6)</sup>. Segundo os estudos anatomopatológicos, aproximadamente 25% dos indivíduos com diagnóstico presuntivo de DP são erroneamente diagnosticados<sup>(5,6)</sup>; quando o diagnóstico é definido por neurologistas especializados em distúrbios de movimento, essa cifra diminui, porém mantém-se alta (cerca de 10%)<sup>(7,8)</sup>. Na maioria das vezes, não se trata de “erro” diagnóstico e sim de “incerteza” ou “dúvida” diagnóstica, principalmente nas fases iniciais da doença, quando os sinais e sintomas ainda são discretos<sup>(9)</sup>; ademais, diversas condições podem mimetizar a DP idiopática durante anos, tais como as síndromes parkinsonianas atípicas e secundárias, o tremor essencial e a depressão associada à lentificação motora<sup>(8,10)</sup>. A diferenciação das doenças que compõem as síndromes parkinsonianas representa um desafio na prática clínica, mesmo para os especialistas em distúrbios de movimentos. Sinais característicos das síndromes parkinsonianas atípicas, como instabilidade postural, paralisia do olhar conjugado vertical e sinais de disfunção do lobo frontal, indicativos de paralisia supranuclear progressiva (PSP), e disfunção autonômica significativa, sugestiva de atrofia de múltiplos sistemas (AMS), comumente ocorrem em fases mais tardias. Por outro lado, sinais peculiares das síndromes parkinsonianas atípicas, como instabilidade postural, sinais de disfunção do lobo frontal e disfunção autonômica, podem também ser encontrados na DP<sup>(10)</sup>. Na prática, em muitos casos, não é possível distinguir precocemente as diferentes possibilidades diagnósticas considerando apenas as manifestações clínicas.

A tomografia computadorizada (TC) e a ressonância magnética (RM) do encéfalo têm sido amplamente utilizadas na investigação de doentes com suspeita de DP. No entanto, apesar de modernas, não são capazes de detectar anormalidades encefálicas que representam o substrato anatomopatológico dessa doença. Na prática clínica, essas técnicas têm sido indicadas para afastar causas secundárias de parkinsonismo, como acidentes vasculares encefálicos isquêmicos ou hemorrágicos, hidrocefalias, tumores encefálicos, entre outras. Em fases mais avançadas das síndromes parkinsonianas atípicas, alguns achados de RM podem auxiliar na discriminação entre DP e AMS, como a atrofia de fibras pontocerebrales (podendo levar a sinal hiperintenso em forma de cruz na ponte na sequência T2 ou *hot cross bun sign*) e do putâmen; entre DP e PSP, como atrofia frontal ou do tronco encefálico; e entre DP e degeneração corticobasal, como a atrofia cortical predominantemente unilateral<sup>(11)</sup>. Assim, levando-se em conta que a identificação

correta dessas patologias é de fundamental importância – a DP tem prognóstico mais favorável, e responde satisfatoriamente à terapia com levodopa e ao tratamento neurocirúrgico – torna-se necessário o desenvolvimento de métodos que demonstrem alterações encefálicas da DP com intuito de reduzir a dúvida diagnóstica e seus impactos socioeconômicos.

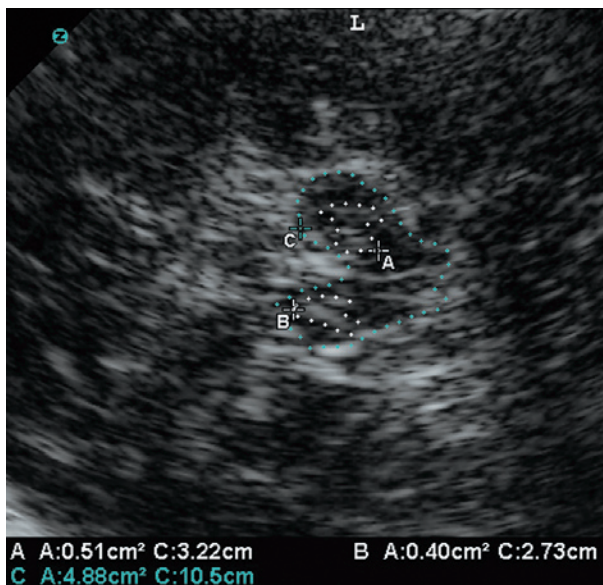
### **Ultrassonografia transcraniana na doença de Parkinson**

No fim da década de 1980, descobertas recentes na neurosonologia possibilitaram a avaliação da ecogenicidade das estruturas encefálicas profundas, sem a necessidade de aberturas cirúrgicas do crânio, por meio da ultrassonografia (US) transcraniana. O método foi recebido com ceticismo pela comunidade científica internacional porque era difícil entender como uma técnica “ultrapassada”, baseada em propriedades das ondas de ultrassom, poderia revelar anormalidades teciduais encefálicas não demonstráveis pelas técnicas avançadas de neuroimagem. Trata-se de um exame não invasivo, indolor, de baixo custo, potencialmente disponível nos países em desenvolvimento, e que pode ser realizado em doentes que apresentam movimentos involuntários da cabeça, sem necessidade de anestesia, pois os artefatos resultantes dos movimentos podem ser corrigidos pelo examinador durante o procedimento.

O emprego dessa técnica baseia-se no princípio de que alterações morfofuncionais e da composição química das estruturas encefálicas associadas a distúrbios de movimento podem levar a modificações de sua ecogenicidade. Tal procedimento tem sido considerado sensível e confiável na detecção de anormalidades dos gânglios da base do encéfalo, tais como degeneração da SN na DP idiopática, lesão do núcleo lentiforme na distonia idiopática e degenerações da SN e do núcleo caudado na doença de Huntington, entre outras. O método ainda pode ser útil para o diagnóstico diferencial dos distúrbios de movimento e no esclarecimento de alguns de seus mecanismos fisiopatológicos<sup>(12-16)</sup>.

### **Significado clínico da hiperecogenicidade da substância negra**

A hiperecogenicidade da SN mesencefálica, definida pela maioria dos autores como aumento da área ecogênica da região da SN, foi descrita pela primeira vez em 1995 por Becker et al. em indivíduos com DP idiopática<sup>(17)</sup>(Figura 1). Esse sinal ocorre na maioria dos doentes com DP idiopática (mais de 90%) e indica comprometimento funcional do sistema dopaminérgico nigroestriatal. Acredita-se que seja causado por aumento do conteúdo de ferro em ligações proteicas anormais



**Figura 1.** Ultrassonografia transcraniana de um paciente com doença de Parkinson. Hiperecogenicidade intensa pode ser visualizada na região da substância negra do mesencéfalo bilateralmente (A e B). O mesencéfalo hipocogênico apresenta forma de borboleta e é circundado pelas cisternas da base hiperecogênicas (C)

na região da SN<sup>(18)</sup>; não se sabe, entretanto, se o aumento da quantidade de ferro nessa região é causa primária da DP, o qual provocaria estresse oxidativo e lesão dos neurônios dopaminérgicos, ou se é um fenômeno secundário no desenvolvimento da doença. Em geral, a hiperecogenicidade da SN está presente bilateralmente na DP, é mais extensa (em termos de área ecogênica) contralateralmente ao lado do corpo mais sintomático, permanece estável durante a evolução da doença e está clinicamente associada à rigidez e à bradicinesia<sup>(19,20)</sup>. Apesar das controvérsias, alguns estudos sugerem que, quanto maior a área ecogênica da SN, mais precoce é o início da DP e mais lenta sua progressão<sup>(21,22)</sup>. Esse achado tem sido considerado um marcador biológico para o diagnóstico precoce da DP e não um marcador de progressão da doença<sup>(23)</sup>.

Por outro lado, a hiperecogenicidade da SN pode ser encontrada em cerca de 10% da população saudável. Estudos com tomografia por emissão de pósitrons (do inglês *positron emission tomography* – PET) e tomografia por emissão de fóton único (do inglês *single-photon emission computerized tomography* – SPECT), utilizando-se, respectivamente, <sup>18</sup>F-Dopa e <sup>123</sup>I-FP-CIT ou [<sup>99m</sup>Tc]-TRODAT-1 como marcadores de atividade da molécula transportadora de dopamina (do inglês, *dopamine transporters* – DAT), revelaram que, semelhantemente à hiperecogenicidade da SN encontrada na DP, esse achado também está associado à redução de atividade do sistema dopaminérgico nigroestriatal, sugestivo de comprometimento da reserva funcional

desse sistema neural<sup>(18,24)</sup>. As associações entre hiperecogenicidade da SN e a lentificação motora apresentada por idosos saudáveis e entre hiperecogenicidade da SN e gravidade dos sintomas relacionados a parkinsonismo induzido por neurolépticos foram recentemente demonstradas<sup>(25)</sup>. Outras condições nas quais a hiperecogenicidade da SN ocorre incluem: indivíduos com mutação do gene da parkina, degeneração corticobasal, demência com corpos de Lewy e ataxias espinocerebais<sup>(13,26, 27)</sup>.

### Interpretação dos achados da ultrassonografia transcraniana nas síndromes parkinsonianas

Na abordagem de doentes com síndrome parkinsoniana, os achados ultrassonográficos encefálicos somente devem ser valorizados após obtenção de história clínica e exame neurológico detalhados dos doentes, e nunca utilizados isoladamente, sem análise conjunta com os dados clínicos. O tremor essencial, a depressão, a AMS, a PSP e a degeneração ganglionar corticobasal são os principais distúrbios nos quais os sinais e sintomas parkinsonianos podem estar presentes e nos quais a US transcraniana pode ser útil para diferenciação dessas condições<sup>(13)</sup>.

### Tremor essencial

No exercício da medicina, quando as manifestações clínicas não são características e/ou o doente não preenche os critérios clínicos para os diagnósticos de DP e tremor essencial, a presença da hiperecogenicidade da SN não descarta o tremor essencial, contudo reforça o diagnóstico da DP. Por outro lado, a ecogenicidade normal na região da SN favorece a possibilidade de tremor essencial. Vale a pena ressaltar que a prevalência da hiperecogenicidade da SN em indivíduos com tremor essencial é duas a quatro vezes maior que a prevalência desse sinal na população saudável e que doentes com tremor essencial apresentam risco três vezes maior de desenvolver DP. São necessários mais estudos para esclarecer se a prevalência aumentada de hiperecogenicidade da SN em indivíduos com tremor essencial pode justificar a maior frequência de conversão dessa condição para DP. A US transcraniana tem sensibilidade de 75 a 86%, especificidade de 84 a 93%, e valor preditivo positivo de 91 a 95% na diferenciação entre o tremor essencial e a DP<sup>(13,24,28)</sup>.

### Depressão

Cerca de 10 a 45% dos doentes com DP podem apresentar depressão associada<sup>(29)</sup>. Além disso, indivíduos

com depressão podem apresentar sinais e sintomas que ocorrem com frequência na DP, entre eles, a hipomimia facial, bradicinesia, hipofonia, apatia, lentificação motora, disfunção cognitiva e, em alguns casos, aumento do tônus muscular<sup>(29)</sup>. A ecogenicidade da SN pode auxiliar na distinção entre as duas patologias: a hiperecogenicidade da SN é geralmente associada à DP, mas não à depressão; em doentes com depressão e hiperecogenicidade da SN, considerar a possibilidade de os sinais e sintomas depressivos constituírem os sinais e sintomas pré-motores da DP<sup>(30)</sup>. Doentes com depressão têm maior risco (duas a três vezes) de desenvolver DP em relação à população saudável e, curiosamente, a prevalência de hiperecogenicidade da SN em doentes com depressão é cerca de três vezes mais elevada que na população normal<sup>(31)</sup>.

A hipoeecogenicidade dos núcleos da rafe do tronco encefálico está presente em 50 a 70% dos casos de depressão unipolar, em 40 a 60% dos doentes com DP e depressão, e em cerca de 60% dos indivíduos com DP e incontinência urinária. Quando há suspeita de DP ou depressão, a ecogenicidade normal da SN aliada à hipoeecogenicidade dos núcleos da rafe são indicativas de depressão unipolar<sup>(32)</sup>.

### Síndromes parkinsonianas atípicas

Segundo um estudo prospectivo cego, no qual doentes com indefinição diagnóstica devido a parkinsonismo discreto e inicial foram acompanhados até definição do diagnóstico, a hiperecogenicidade da SN mostrou-se significativamente preditiva para o diagnóstico de DP. Em relação ao diagnóstico precoce da DP, tanto a sensibilidade quanto o valor preditivo positivo da hiperecogenicidade da SN foram de 94,9%; a especificidade e o valor preditivo negativo foram ambos de 85,7%, e a acurácia diagnóstica inicial comparada ao diagnóstico final foi de 92,4%. Para o diagnóstico diferencial precoce entre DP e as síndromes parkinsonianas atípicas, a hiperecogenicidade da SN apresentou sensibilidade de 94,8%, especificidade de 90%, valor preditivo positivo de 97,4%, valor preditivo negativo de 81,8% e acurácia diagnóstica de 93,9%. Quanto ao diagnóstico precoce das síndromes parkinsonianas atípicas, o achado de hiperecogenicidade do núcleo lentiforme teve sensibilidade de 66,7%, especificidade de 68,6%, valor preditivo positivo de 35,3%, valor preditivo negativo de 88,9% e acurácia diagnóstica de 68,2%<sup>(33)</sup>.

Estudos realizados com doentes em fases mais avançadas de doença observaram que a hiperecogenicidade da SN pode discriminar a DP da AMS e PSP em mais de 90% dos casos, pois a mesma ocorre na maioria dos doentes com DP e somente em uma minoria daqueles

com AMS e PSP. Além disso, como a hiperecogenicidade do núcleo lentiforme é descrita em 70 a 80% dos indivíduos com AMS e PSP, mas somente em 10 a 25% dos casos de DP, a avaliação conjunta da ecogenicidade da SN associada à do núcleo lentiforme pode discriminar a DP da AMS e da PSP com um valor preditivo positivo superior a 90%<sup>(34)</sup>.

Similarmente à DP, a degeneração ganglionar corticobasal também está associada ao aumento da ecogenicidade da SN: cerca de 90% dos doentes com degeneração ganglionar corticobasal apresentam hiperecogenicidade da SN bilateralmente. Se, por um lado, esse dado limita o uso da ecogenicidade da SN para distinguir as duas patologias, por outro permite discriminação entre degeneração ganglionar corticobasal e AMS. Pelo fato de o aumento da cavidade do terceiro ventrículo (distância entre as paredes >10mm) ser frequente nos doentes com AMS, a presença de hiperecogenicidade da SN associada à distância entre as paredes do terceiro ventrículo <10mm pode distinguir a degeneração ganglionar corticobasal da AMS com valor preditivo positivo de mais de 90%<sup>(34)</sup>.

### Perspectivas futuras

Existem fortes evidências de que a hiperecogenicidade da SN, associada a outros sintomas pré-motores da DP, pode predizer o risco de desenvolvimento da doença. De fato, um estudo recente e bem conduzido demonstrou que, em indivíduos com distúrbio comportamental do sono REM idiopático, a diminuição da captação dos transportadores de dopamina no corpo estriado e a hiperecogenicidade da SN refletem disfunção do sistema dopaminérgico nigroestriatal e podem ser considerados marcadores que identificam indivíduos com risco aumentado de desenvolver DP e demência por corpos de Lewy<sup>(35)</sup>. Estudos futuros devem elucidar o valor da hiperecogenicidade da SN na determinação da DP, ainda em sua fase pré-clínica.

### CONCLUSÃO

O diagnóstico correto das síndromes parkinsonianas é relevante para o tratamento clínico e cirúrgico dos doentes. A US transcraniana desempenha papel importante nesse processo, podendo ser empregada na rotina clínica.

### REFERÊNCIAS

1. Marsden CD. Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1994;57(6):672-81. Comments in: *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1995;58(3):392; *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1995;58(4):521.

2. Gibb WR, Lees AJ. The relevance of the Lewy body to the pathogenesis of idiopathic Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1988;51(6):745-52.
3. de Rijk MC, Launer LJ, Berger K, Breteler MM, Dartigues JF, Baldereschi M, et al. Prevalence of Parkinson's disease in Europe: a collaborative study of population-based cohorts, Neurologic Diseases in the Elderly Research Group. *Neurology*. 2000;54 (11 Suppl. 5):S21-3.
4. Barbosa MT. Prevalência da doença de Parkinson e outros tipos de parkinsonismo em idosos: estudo de Bambuí [tese]. São Paulo: Universidade de São Paulo; 2005.
5. Hughes AJ, Daniel SE, Kilford L, Lees AJ. Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinico-pathological study of 100 cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1992;55(3):181-4.
6. Chinta SJ, Andersen JK. Dopaminergic neurons. *Int J Biochem Cell Biol*. 2005;37(5):942-6.
7. Rajput AH, Rozdilsky B, Rajput A. Accuracy of clinical diagnosis in parkinsonism - a prospective study. *Can J Neurol Sci*. 1991;18(3):275-8.
8. Hughes AJ, Daniel SE, Ben-Shlomo Y, Lees AJ. The accuracy of diagnosis of parkinsonian syndromes in a specialist movement disorder service. *Brain*. 2002;125(Pt 4):861-70.
9. Felício AC, Shih MC, Godeiro-Junior C, Andrade LA, Bressan RA, Ferraz HB. Molecular imaging studies in Parkinson disease: reducing diagnostic uncertainty. *Neurologist*. 2009;15(1):6-16.
10. Kurata T, Kametaka S, Ohta Y, Morimoto N, Deguchi S, Deguchi K, et al. PSP as distinguished from CBD, MSA-P and PD by clinical and imaging differences at an early stage. *Intern Med*. 2011;50(22):2775-81.
11. Mascalchi M, Vella A, Ceravolo R. Movement disorders: role of imaging in diagnosis. *J Magn Reson Imaging*. 2012;35(2):239-56.
12. Walter U, Behnke S, Eyding J, Niehaus L, Postert T, Seidel G, et al. Transcranial brain parenchyma sonography in movement disorders: state of the art. *Ultrasound Med Biol*. 2007;33(1):15-25.
13. Berg D, Godau J, Walter U. Transcranial sonography in movement disorders. *Lancet Neurol*. 2008;7(11):1044-55.
14. Bor-Seng-Shu E, Fonoff ET, Barbosa ER, Teixeira MJ. Substantia nigra hyperechogenicity in Parkinson's disease. *Acta Neurochir (Wien)*. 2010;152(12):2085-7.
15. Bor-Seng-Shu E, Almeida KJ, Andrade DC, Fonoff ET, Teixeira MJ, Barbosa ER. Echogenicity of the substantia nigra region in Parkinson's disease. *Arq Neuropsiquiatr*. 2012;70(2):153-4.
16. Fernandes RC, Rosso AL, Vincent MB, Silva KS, Bonan C, Araújo NC, et al. Transcranial sonography as a diagnostic tool for Parkinson's disease: a pilot study in the city of Rio de Janeiro, Brazil. *Arq Neuropsiquiatr*. 2011;69(6):892-5.
17. Becker G, Seufert J, Bogdahn U, Reichmann H, Reiners K. Degeneration of substantia nigra in chronic Parkinson's disease visualized by transcranial color-coded real-time sonography. *Neurology*. 1995;45(1):182-4.
18. Berg D, Roggendorf W, Schröder U, Klein R, Tatschner T, Benz P, et al. Echogenicity of the substantia nigra: association with increased iron content and marker for susceptibility to nigrostriatal injury. *Arch Neurol*. 2002;59(6):999-1005.
19. Bártová P, Skoloudík D, Rössner P, Langová K, Herzig R, Kanovsky P. Correlation between substantia nigra features detected by sonography and Parkinson disease symptoms. *J Ultrasound Med*. 2010;29(1):37-42.
20. Berg D, Merz B, Reiners K, Naumann M, Becker G. Five-year follow-up study of hyperechogenicity of the substantia nigra in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2005;20(3):383-5.
21. Schweitzer KJ, Hilker R, Walter U, Burghaus L, Berg D. Substantia nigra hyperechogenicity as a marker of predisposition and slower progression in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2006;21(1):94-8.
22. Walter U, Dressler D, Wolters A, Wittstock M, Benecke R. Transcranial brain sonography findings in clinical subgroups of idiopathic Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2007;22(1):48-54.
23. Berg D. Transcranial ultrasound as a risk marker for Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2009;24 Suppl 2:S677-83.
24. Doepf F, Plotkin M, Siegel L, Kivi A, Gruber D, Lobsien E, et al. Brain parenchyma sonography and 123I-FP-CIT SPECT in Parkinson's disease and essential tremor. *Mov Disord*. 2008;23(3):405-10.
25. Berg D, Jabs B, Merschedorf U, Beckmann H, Becker G. Echogenicity of substantia nigra determined by transcranial ultrasound correlates with severity of parkinsonian symptoms induced by neuroleptic therapy. *Biol Psychiatry*. 2001;50(6):463-7.
26. Pedroso JL, Bor-Seng-Shu E, Felício AC, Braga-Neto P, Teixeira MJ, Barsottini OG. Transcranial sonography findings in spinocerebellar ataxia type 3 (Machado-Joseph disease): a cross-sectional study. *Neurosci Lett*. 2011;504(2):98-101.
27. Barsottini OG, Felício AC, de Carvalho Aguiar P, Godeiro-Junior C, Pedroso JL, de Aquino CC, et al. Heterozygous exon 3 deletion in the Parkin gene in a patient with clinical and radiological MSA-C phenotype. *Clin Neurol Neurosurg*. 2011;113(5):404-6.
28. Budisic M, Trkanjec Z, Bosnjak J, Lovrencic-Huzjan A, Vukovic V, Demarin V. Distinguishing Parkinson's disease and essential tremor with transcranial sonography. *Acta Neurol Scand*. 2009;119(1):17-21.
29. Chaudhuri KR, Healy DG, Schapira AH. National Institute for Clinical Excellence. Non-motor symptoms of Parkinson's disease: diagnosis and management. *Lancet Neurol*. 2006;5(3):235-45.
30. Walter U, Skoloudík D, Berg D. Transcranial sonography findings related to non-motor features of Parkinson's disease. *J Neurol Sci*. 2010;289(1-2):123-7.
31. Walter U, Hoepfner J, Prudente-Morrissey L, Horowski S, Herpertz SC, Benecke R. Parkinsons disease-like midbrain sonography abnormalities are frequent in depressive disorders. *Brain*. 2007;130(Pt 7):1799-807.
32. Walter U, Prudente-Morrissey L, Herpertz SC, Benecke R, Hoepfner J. Relationship of brainstem raphe echogenicity and clinical findings in depressive states. *Psychiatry Res*. 2007;155(1):67-73.
33. Gaenslen A, Unmuth B, Godau J, Liepelt I, Di Santo A, Schweitzer KJ, et al. The specificity and sensitivity of transcranial ultrasound in the differential diagnosis of Parkinson's disease: a prospective blinded study. *Lancet Neurol*. 2008;7(5):417-24.
34. Walter U, Dressler D, Probst T, Wolters A, Abu-Mugheisib M, Wittstock M, et al. Transcranial brain sonography findings in discriminating between parkinsonism and idiopathic Parkinson disease. *Arch Neurol*. 2007;64(11):1635-40.
35. Iranzo A, Lomeña F, Stockner H, Valdeoriola F, Vilaseca I, Salameo M, Molinuevo JL, Serradell M, Duch J, Pavia J, Gallego J, Seppi K, Högl B, Tolosa E, Poewe W, Santamaria J; Sleep Innsbruck Barcelona (SINBAR) group. Decreased striatal dopamine transporters uptake and substantia nigra hyperechogenicity as risk markers of synucleinopathy in patients with idiopathic rapid-eye-movement sleep disorder: a prospective study [corrected]. *Lancet Neurol*. 2010;9(11):1070-7.