

## IMPORTANȚA EXAMENULUI SONOGRAFIC TRANSCRANIAN ÎN DIAGNOSTICUL BOLII PARKINSON

NICOLETA TOHĂNEAN, LĂCRĂMIOARA PERJU-DUMBRAVĂ

Universitatea de Medicină și Farmacie "Iuliu Hațieganu", Cluj-Napoca

### Rezumat

*Boala Parkinson este a doua afecțiune, ca frecvență, în cadrul bolilor neurodegenerative. Diagnosticul se bazează pe criterii clinice, neexistând, în momentul de față, un test diagnostic definitiv. Examenul sonografic transcranian al substanței negre de la nivelul trunchiului cerebral s-a dovedit a fi o metodă utilă în diagnosticul bolii Parkinson. În centrele specializate, examinarea sonografică transcraniană este larg utilizată pentru a observa modificări ale ecogenității substanței negre, ce apar la aproximativ 90% din pacienții cu boala Parkinson. De asemenea, s-a constatat că hiperecogenitatea substanței negre se întâlnește rareori la pacienții cu sindroame parkinsoniene atipice sau simptomatice. Din acest motiv, examinarea este utilă în diagnosticul diferențial. Date recente arată că modificările ecografice precedă, cu mai mulți ani, diagnosticul clinic. De aceea, examenul sonografic transcranian al substanței negre ar putea fi utilizat în identificarea preclinică a populației la risc de a dezvolta boala Parkinson.*

**Cuvinte cheie:** boală Parkinson, sindroame parkinsoniene atipice, examen sonografic, hiperecogenitate, substanța neagră.

### THE IMPORTANCE OF TRANSCRANIAL ULTRASONOGRAPHY EXAMINATION IN THE DIAGNOSIS OF PARKINSON'S DISEASE

#### Abstract

*Parkinson disease is the second most common neurodegenerative disorder. The diagnosis of Parkinson disease is based on the clinical findings and at this moment, there is not a specific paraclinic test. The use of transcranial sonography to assess brainstem and substantia nigra has become an important tool for the diagnosis of Parkinson disease. In specialised centres, this method is frequently applied to observe changes of the echotexture— increased echogenicity – of the substantia nigra in about 90% of patients with Parkinson disease. In contrast, increased substantia nigra echogenicity is rarely found in patients with atypical or symptomatic parkinsonian syndromes, providing a valuable tool for differential diagnosis. Also, recent data showed that transcranial sonography of substantia nigra may precede the clinical diagnosis many years before and so this examination may be helpful for the preclinical identification of people at risk for Parkinson disease.*

**Keywords:** Parkinson's disease, atypical parkinsonian syndromes, transcranial ultrasonography, hyperechogenicity, substantia nigra.

#### Introducere

Boala Parkinson (BP) este a doua boală neurodegenerativă ca frecvență, după boala Alzheimer, și asociază, în timp, apariția unui handicap neurologic

semnificativ (motor și non-motor), reducerea calității vieții și costuri importante, în privința medicației și îngrijirii, atât pentru familie cât și pentru societate [1].

BP a fost considerată, până în urmă cu câțiva ani, o boală motorie legată de deficitul de dopamină cauzat de moartea celulelor nigrostriatale din substanța neagră (SN). În momentul actual, BP este definită ca o afecțiune degenerativă difuză a întregului cortex, caracterizată

Articol intrat la redacție în data de: 23.09.2009

Primit sub formă revizuită în data de: 28.01.2010

Acceptat în data de: 03.02.2010

Adresa pentru corespondență: nicoleta\_alexa@yahoo.com

prin depozitarea proteinei „alfa sinucleina” în incluziile neuronale numite „corpi Lewy”. Din acest motiv, BP este clasificată în cadrul sinucleinopatiilor [2].

Etiologia BP este necunoscută. În 90% din cazuri, boala este sporadică. Doar în situații rare, afecțiunea are caracter familial. Sunt descrise mai multe ipoteze, însă există, încă, multe limite în înțelegerea evenimentului-cheie declanșator sau a succesiunii evenimentelor moleculare ce provoacă neurodegenerarea întâlnită în această boală. Ipoteza etiologică actuală susține că BP rezultă prin interacțiunea complexă dintre factorii de mediu și susceptibilitatea genetică, pe fondul procesului natural de îmbătrânire a creierului [3]. În pofida interesului marcat al cercetărilor recente spre acest domeniu, etiologia BP rămâne, încă, incomplet elucidată.

BP este caracterizată printr-o constelație de simptome și semne care produc un tablou clinic cunoscut sub denumirea de parkinsonism. Conform criteriilor de diagnostic curente, pacienții pot fi încadrați, ca suferind de BP, dacă prezintă bradikinezie și cel puțin unul dintre simptomele următoare - rigiditate, tremor, instabilitate posturală, fără ca acestea să poată fi explicate prin alt mecanism. Întrucât pierderea neuronală cuprinde și alte sisteme decât cel dopaminergic, pacienții dezvoltă, consecutiv, deficite afective, disfuncții cognitive și autonome, precum și tulburări de somn.

BP poate fi dificil de diagnosticat în stadiile precoce, simptomele sale cardinale putând apărea și în cadrul altor afecțiuni cum ar fi tremorul esențial, atrofia multisistemică, paralizia progresivă supranucleară, degenerescența corticobazală și parkinsonismul vascular sau cel indus medicamentos. Prezentarea clinică similară a acestor entități stă, probabil, la baza erorilor de diagnostic frecvente și explică de ce diagnosticul diferențial este complex și, uneori, destul de dificil [4].

Standardul de aur în diagnosticul BP rămâne examinarea anatomopatologică. Studiile clinicopatologice arată că, între 2 și 25% din pacienții cu BP idiopatică, sunt incluși incorect, chiar și în cele mai performante unități în patologia mișcărilor involuntare, în stadiile finale ale bolii, ca suferind de atrofia multisistemică sau de paralizie supranucleară progresivă [5,6,7].

O metodă eficientă de diagnostic ar fi foarte utilă, în cazul BP, din două motive principale: prognosticul și terapia medicamentoasă diferă semnificativ între sindroamele parkinsoniene, iar un test diagnostic, care să evidențieze precoce un marker al bolii, ar putea ajuta în descoperirea unor terapii neuroprotective.

Câteva proceduri au fost propuse și studiate în diagnosticarea precoce a BP: imageria funcțională PET (Pozitron Emission Tomography) sau scintigrafia SPECT (Single Photon Emission Computer Tomography), teste olfactorii și neurofuncționale precum și testări ADN. În momentul de față, tehnicile neuroimagistice de tip PET și SPECT sunt, de departe, cele mai larg utilizate, dar utilitatea

lor în practica curentă este limitată de costurile mari și de timpul de înjumătățire relativ scurt al radiotrasorilor. În plus, nu există un consens asupra valorii pe care o au aceste metode în diagnosticul diferențial, datele oferite de aceste proceduri variind semnificativ între diferite studii [8-11].

În ultimii ani, examenul sonografic transcranian al SN (TCS) de la nivelul trunchiului cerebral s-a dovedit a fi un instrument de diagnostic util în BP [12]. În anul 1994, Becker și colaboratorii au raportat pentru prima dată, la pacienții cu BP, hiperecogenitatea bilaterală a SN la examenul TCS [13], modificare ce este cauzată de depozitele de fier [14,15]. Pe plan mondial, există un interes crescut privind examinarea pacienților parkinsonieni, metoda fiind privită ca una dintre cele mai importante din neuroimagistica patologiei de tip extrapiramidal.

### **Examenul sonografic transcranian în patologia mișcărilor involuntare-generalități**

Pentru examinarea ecografică transcraniană a structurilor ganglinilor bazali este necesar un aparat de ultrasunete dotat cu o sondă cu frecvența cuprinsă între 1,6 și 2,5MHz. Parametrii ultrasonografici care necesită a fi setați în vederea unei examinări optime sunt următorii: adâncime de penetrare de 14-16 cm, „dynamic range” (DR) de 45-55dB, amplificarea medie sau înaltă a conturului și indicatorii de „image brightness” și „time gain compensation” adaptați atât cât este necesar [23]. Valorile de referință ale parametrilor măsurați diferă în funcție de tipul de aparat folosit.

Examinarea se efectuează cu pacientul în decubit dorsal cu capul ușor ridicat la 60 grade. Se folosește fereastra temporală. Transductorul este poziționat preauricular și apăsător, în mod ferm, pe os. Se obțin imagini plane bidimensionale (B-mode) și, în funcție de angularea transductorului, se descriu 4 planuri principale de examinare (prezentate în tabelul 1) [23].

Limitele examinării sunt cele ale unei ecografii obișnuite. Ele se referă, în principal, la dependența de abilitățile examinatorului, de performanțele aparatului și de fereastra osoasă temporală acustică. Aceasta din urmă este, la 10-20% din pacienți, nonpenetrabilă sau parțial accesibilă [16].

Avantajele metodei sunt reprezentate de faptul că este noninvazivă, repetabilă, are un timp scurt de investigație, este disponibilă la patul pacientului și este puțin dependentă de complianța pacientului. Prețul redus și faptul că oferă informații diagnostice noi și complementare față de celelalte metode imagistice [16] creează premisele dezvoltării acestei metode, în viitorul apropiat, ca instrument extrem de util în diagnosticul pacienților cu BP sau cu sindroame parkinsoniene.

### **Aplicarea sonografiei transcraniene în diagnosticul bolii Parkinson**

Pentru a vizualiza substanța neagră se urmărește

**Tabel 1.** Secțiunile standard evaluate prin sonografie transcraniană în patologia mișcărilor involuntare [23].

Plan de examinare	Structuri evidențiate	Valori normale	Valori patologice
<b>1. planul de evaluare a trunchiului cerebral (secțiune axială)</b>	substanța neagră ipsilaterală	- evaluare vizuală a ecogenității SN - grad 1-3 - dimensiunea SN: <0,20cm <sup>2</sup>	- moderat hiperecogen: 0,20-0,25cm <sup>2</sup> - marcat hiperecogen: ≥ 0,25
	rafeul trunchiului cerebral	normal - hiperecogen	- hipocogen: linie întreruptă sau nu este vizibilă
	nucleul roșu ipsilateral	normal - pată mică albă lângă linia mediană, posterior de SN, izocogenă în raport cu cisternelle bazale	
<b>2. planul cerebelului (secțiune semiaxială, transductor rotit spre posterior cu 45°)</b>	parenchimul cerebelos	slab ecogen	Hiperecogenitatea substanței albe
	ventricul IV	nedetectabil	Clar vizibil lărgime ≥ 3mm
<b>3. planul talamusului (secțiune axială, transductor rotit cu 10°)</b>	talamus	izo/ hipocogen	hiperecogen
	nucleu lenticular	izocogen	hiperecogen
	nucleu caudat	izocogen	hiperecogen
	dimensiunea ventriculului III	< 7mm (20-60 ani) < 10mm (≥ 60 ani)	≥ 7mm (20 - 60 ani) ≥ 10mm (≥ 60 ani)
<b>4. planul ventriculilor laterali (secțiune axială, sondă rotită cu 25°)</b>	dimensiunea ventriculului lateral	≤ 19mm (20-60ani) ≤ 22mm (≥ 60 ani)	≥ 19mm (20-60 ani) ≥ 22mm (≥ 60ani)

planul axial centrat pe mezencefal. În acest plan, în mod normal structura mezencefalului este detectată ca o zonă hipocogenă în formă de fluture cu o linie mediană ușor hiperecogenă [2,16], imagine 2 și 1.



**Imagine 1.** Planul ventriculilor laterali: V 3 - ventricul 3; V lat - ventricul lateral.



**Imagine 2.** Planul de evaluare a trunchiului cerebral.

La subiecții cu BP, se vizualizează o arie marcată de hiperecogenitate la nivelul zonei anatomice corespundente mezencefalului, ce este înalt sugestivă pentru BP idiopatică. Se crede că această hiperecogenitate este cauzată de creșterea, la nivelul SN, a conținutului în fier legat de proteine. Se poate măsura aria de hipersemnal de aceeași parte prin încercuire. Astfel, o arie de ecogenitate mai mică de 0,20 cm<sup>2</sup> este considerată normală. Dimensiunile cuprinse între 0,20 și 0,25cm<sup>2</sup> sunt interpretate ca hiperecogenitate moderată, iar o mărime de peste 0,25 cm<sup>2</sup> reprezintă hiperecogenitate marcată [16].

Primele studii au apreciat la 90% procentul pacienților cu BP ce prezintă modificări de hiperecogenitate a SN la TCS, iar acest procent a fost, ulterior, confirmat prin studii independente ce au evidențiat hiperecogenitatea SN la 91%-100% din pacienții cu BP (marcată: 73-79%; moderată: 20-25%) [17,18].

În anul 2006 s-a efectuat un studiu pe 78 persoane (42 pacienți cu diagnostic clinic de BP și 36 de persoane de control) la care s-a efectuat ecografie TCS, ecografistul necunoscând diagnosticul clinic. În acest studiu s-a obținut o valoare predictivă pozitivă de 85,7% și o valoare predictivă negativă de 82,9 % a examinării TCS pentru diagnosticul de BP. Aceste rezultate au fost obținute doar pe baza interpretării examinării TCS dovedindu-se, astfel, valoarea TCS în diagnosticul de BP [19].

Un alt studiu, care a înrolat 101 pacienți cu diferite forme clinice de BP idiopatică, la care s-au efectuat examinări repetate TCS, a evidențiat că hiperecogenitatea mai mare a SN s-a corelat cu o vârstă mai tânără de debut a BP dar nu și cu vârsta pacientului, cu durata sau cu severitatea bolii. De asemenea, s-a observat că dimensiunea ariei de hiperecogenitate este mai mare contralateral hemicorpului mai afectat clinic [20]. Hiperecogenitatea SN marcată

bilaterală s-a corelat cu forma clinică akinetic rigidă sau mixtă. În această formă akinetic rigidă este prezentă, mai frecvent, hiperecogenitatea nucleului lenticular. În plus, reducerea ecogenității rafeului trunchiului cerebral s-a asociat cu depresia, dar nu și cu alte trăsături clinice [21]. Astfel, TCS evidențiază modificări caracteristice ale structurilor profunde cerebrale în funcție de forma clinică de BP [21].

Într-un alt studiu pilot, cu 16 pacienți cu BP urmăriți pe o perioadă de  $65,7 \pm 26,7$  luni (aproximativ 5 ani), rata progresiei a fost determinată prin examinări PET seriate, cu 18-fluorodopa. Nu s-au evidențiat modificări ale dimensiunii ariei de hiperecogenitate a SN pe parcursul perioadei medii de urmărire de 5 ani [2,16].

Hiperecogenitatea SN a fost observată și la 9% (8-14%) din subiecții normali, indiferent de gupa de vârstă. De aceea, modificarea este considerată ca relevând o posibilă "vulnerabilitate preclinică a sistemului nigro-striatal" și poate reprezenta, în acest sens, un predictor al susceptibilității de a dezvolta BP [16,18,22].

#### Aplicarea sonografiei transcraniene în diagnosticul diferențial al bolii Parkinson

Toate studiile efectuate până în prezent au arătat că hiperecogenitatea SN este tipică pentru BP idiopatică, indiferent de stadiul bolii și au dovedit că examinarea TCS este utilă în diagnosticul diferențial cu majoritatea sindroamelor parkinsoniene.

##### Sindroamele parkinsoniene atipice

Sindroamele parkinsoniene (SP) atipice includ entități cu fiziopatologie neclară ce evoluează cu neuro-degenerescență ca atrofia multisistemică (MSA), paralizia supranucleară progresivă (PSP), degenerescența corticobazală (DCB). Acestea asociază, la sindromul parkinsonian și alte manifestări neurologice - simptome autonome și paralizia verticalității globilor oculari. Aceste sindroame au un răspuns clinic slab sau absent la terapia cu L-Dopa și progresează mai rapid decât BP idiopatică [1,5].

Spre deosebire de tehnicile PET și SPECT, TCS oferă informații suplimentare prin posibilitatea de a decela modificări structurale tipice în diferite forme de SP atipice și prin evidențierea hiperecogenității SN, ca modificare structurală tipică pentru BP [2,5].

Hiperecogenitatea nucleului lenticular (NL) a fost depistată la 72-82% din pacienții cu MSA și PSP și doar

la 10-25% din cei cu BP. Când se combină modificările de ecogenitate al SN și ale NL, capacitatea de diferențiere între BP și MSA/ PSP se ridică la peste 90% [16,24].

Hiperecogenitate marcată bilaterală a SN este detectată și la 90% din pacienții cu DCB și este principala trăsătură ce diferențiază această entitate de PSP. În plus, dilatarea ventriculului III, de peste 10 mm, apare doar în PSP și nu în DCB [16, 23-25].

Așadar, ecogenitatea normală a SN, asociată cu hiperecogenitatea NL, este înalt sugestivă pentru formele atipice de sindrom parkinsonian de tip PSP, având o valoare predictivă pozitivă de peste 90% în diferențierea de BP idiopatică (la care TCS regăsește hiperecogenitatea SN asociată cu ecogenitate normală a NL) [2,16,22,25].

În concluzie, TCS este extrem de utilă în diferențierea pe de o parte a BP idiopatice de sindroamele parkinsoniene atipice și, pe de altă parte, a sindroamelor parkinsoniene atipice între ele (tabel 2).

Recomandările actuale precizează că, la adulții de peste 40 ani cu sindrom parkinsonian, modificările TCS, de hiperecogenitate marcată a SN combinată cu ecogenitate normală a NL, pledează pentru BP, diferențiind-o de MSA/PSP cu o valoare predictivă pozitivă de peste 90%. Prezența unei hiperecogenități marcate a SN diferențiază DCB de PSP cu o valoare predictivă pozitivă de peste 90%, în special dacă este asociată cu un diametru al ventriculului III de sub 10 mm [16,17,23,25].

##### Tremorul esențial

Tremorul esențial poate fi dificil de diferențiat de BP cu predominanța tremorului mai ales în stadiile precoce. În cazul tremorului esențial tipic apare ecogenitate normală a SN și nu se întâlnesc, la TCS, alte modificări [23,26].

##### Parkinsonismul vascular

Pacienții cu parkinsonism vascular prezintă o ecogenitate normală a SN la TCS. În plus, la pacienții cu parkinsonism vascular s-au constatat, în mod frecvent, creșterea generalizată a rezistenței la flux sau stenoze focale (mecanism vascular ce duce la apariția simptomelor extrapiramidale). Corelarea examinării TCS a SN cu examinarea Doppler transcranian a hemodinamicii intracerebrale poate fi un instrument util în diferențierea BP idiopatice de parkinsonismul vascular [25,27].

##### Distoniile

TCS este un instrument util în diagnosticul distoniilor.

**Tabel 2.** Tabloul imagistic TCS al BP și sindroamelor parkinsoniene atipice [16].

Entitatea clinică	Hiperecogenitatea SN	Hiperecogenitatea NL	Hiperecogenitatea NC	Dilatarea ventriculului III	Dilatarea ventriculului lateral
Normal (>60ani)	+	+	+	(+)	+
BP	+++	+	++	(+)	+
MSA	(+)	+++	++	-	(+)
PSP	+	+++	+++	+++	++
DCB	+++	+++	+++	-	+

BP: Boala Parkinson, MSA: atrofia multisistemică, PSP: paralizia supranucleară progresivă, DCB: degenerescența corticobazală, SN: substanța neagră, NL: nucleu lenticular, NC: nucleu caudat.

- : nu apare; (+): foarte rar ; + : rar; ++: frecvent ; +++: apare aproape întotdeauna



Diferențierea între distonia idiopatică și cea indusă medicamentos (distonia tardivă) poate fi dificilă, în ambele entități examinarea CT și cea RMN fiind normale [16,23].

Peste 75% din pacienții cu distonie idiopatică cervicală sau de membru superior prezintă, la TCS, hiperecogenitatea NL și 31% din pacienții cu distonie facială prezintă o creștere a ecogenității SN. În distonia tardivă nu apar aceste modificări la TCS [16,23].

În boala Wilson apare, de asemenea, hiperecogenitatea NL, care este cauzată de acumularea de cupru în ganglionii bazali. Aceasta apare și la pacienții fără simptome neurologice și cu examen RMN cerebral normal. Dimensiunea ariei de ecogenitate a NL și diametrul ventriculului III se corelează cu severitatea bolii [16,22,23].

În concluzie, hiperecogenitatea SN apare la aproximativ 90% din pacienții cu BP indiferent de stadiul bolii și reprezintă o trasătură specifică în diferențierea BP de formele secundare sau atipice de parkinsonism.

### Concluzii

Conform acestor observații și studii, TCS s-a dovedit a fi deosebit de utilă în diagnosticul precoce de BP, dar și în diagnosticul diferențial cu degenerescența corticobazală, paralizia supranucleară progresivă, tremorul esențial și alte tipuri de parkinsonisme secundare. Metoda poate aduce date complementare în evaluarea procesului fiziopatologic al BP și în identificarea diferitelor subgrupuri de boală.

În același timp, TCS oferă posibilitatea identificării preclinice a populației la risc de a dezvolta BP. Metoda este mult mai puțin costisitoare și invazivă decât SPECT.

Din aceste motive TCS este privită ca una dintre cele mai importante metode de investigație în neuroimagingistica patologiei de tip extrapiramidal.

### Bibliografie

1. Elbaz A, Bower JH, Maraganore DM, McDonnell SK, Peterson BJ, Ahlskog JE et al. Risk tables for parkinsonism and Parkinson's disease. *J Clin Epidemiol.* 2002;55:25–31. doi: 10.1016/S0895-4356(01)00425-5.
2. Berg D. Transcranial sonography in the early and differential diagnosis of Parkinson's disease. in: Riederer P, Reichmann P, Youdim M.P.H., Gerlach M. *Parkinson's disease and related disorders*. ed. Wien; 2006. p.249-254
3. Giladi N, Boroojerdi B, Korczyn AD, Burn DJ, Clarke CE, Schapira. Parkinson's disease. *Movement Disord.* 2007; 22 (16): 2398-2404
4. Valls-Sole J. Neuropsychology of motor control and movement disorders. In: Jankovic J, Tolosa E. *Parkinson's disease and movement disorders*. Ed. Lippincott ; 2007. p.14
5. Watanabe H, Saito Y, Terao S, Ando T, Kachi T, Mukai E et al. Progression and prognosis in multiple system atrophy: an analysis of 230 Japanese patients. *Brain.* 2002;125:1070–1083. doi: 10.1093/brain/awf117
6. Rajput AH, Rozdilsky B, Rajput A. Accuracy of clinical diagnosis in parkinsonism-a prospective study. *Can J Neurol Sci.*

1991;18:275–278.

7. 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;55:181–184
8. Piccini P, Whone A. Functional brain imaging in the differential diagnosis of Parkinson's disease. *Lancet Neurol.* 2004;3:284–290. doi: 10.1016/S1474-4422(04)00736-7
9. Morrish PK. How valid is dopamine transporter imaging as a surrogate marker in research trials in Parkinson's disease? *Mov Disord.* 2003;18 Suppl 7:S63–70. doi: 10.1002/mds.10581
10. Morrish P. The meaning of negative DAT SPECT and F-Dopa PET scans in patients with clinical Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2005;20:117; author reply 117–8. doi: 10.1002/mds.20304
11. Vlaar AM, Kessels A, Mess W, Winogrodzka A et al. Additional value of SPECT imaging in comparison with clinical diagnosis in 248 patients with parkinsonism. *Movement Disorders.* 2007;22:S233.
12. Vlaar A M, Bouwmans A E, Van Kroonenburgh M, Mess W, Tromp S, Wuisman P, Kessels A et al. Protocol of a prospective study on the diagnostic value of transcranial duplex scanning of the substantia nigra in patients with parkinsonian symptoms. *BMC Neurol.* 2007; 7:28;
13. Becker G, Struck M, Bogdahn U, Becker T. Echogenicity of the brainstem raphe in patients with major depression. *Psychiatry Res.* 1994;55:75–84. doi: 10.1016/0925-4927(94)90002-7.
14. Berg D, Roggendorf W, Schroder 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;59:999–1005. doi: 10.1001/archneur.59.6.999.
15. Berg D, Grote C, Rausch WD, Maurer M, Wesemann W, Riederer P, et al. Iron accumulation in the substantia nigra in rats visualized by ultrasound. *Ultrasound Med Biol.* 1999;25:901–904. doi: 10.1016/S0301-5629(99)00046-0.
16. Berg D, Godau J, Walter U. Transcranial sonography in movement disorders. *Lancet Neurol* 2008; 7: 1044–55
17. Walter U, Niehaus L, Probst T et al. Brain parenchyma sonography discriminates Parkinson's disease and atypical parkinsonian syndromes. *Neurology* 2003;60:74–7
18. Berg D, Becker G, Zeiler B, Tucha O, Hofmann E, Preier M et al. Vulnerability of the nigrostriatal system as detected by transcranial ultrasound. *Neurology.* 1999;53:1026–1031
19. Prestel J, Schweitzer K J, Hofer A, Gasser T, Berg D. Predictive Value of Transcranial Sonography in the Diagnosis of Parkinson's Disease. *Movement Disorders*, Vol. 21, No. 10, 2006:1763-1765
20. Berg D, Siefker C, Becker G. Echogenicity of the substantia nigra in Parkinson's disease and its relation to clinical findings. *J Neurol.* 2001;248:684–689. doi: 10.1007/s004150170114
21. Walter U. Transcranial Brain Sonography Findings in Clinical Subgroups of Idiopathic Parkinson's Disease. *Movement Disorders* .2007;22(1): 48–54
22. Bartova P. Transcranial sonography in movement disorders. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub.* 2008, 152(2):251–258
23. Berg D. Transcranial brain parenchyma sonography in movement disorders: state of the art. *Ultrasound in Med. & Biol.*, 2007;33,15–25
24. Behnke S, Berg D, Naumann M ,Becker G. Differentiation

of Parkinson's disease and atypical parkinsonian syndromes by transcranial ultrasound. *Journal of Neurology Neurosurgery and Psychiatry* . 2005;76:423-425

25. Vlaar AM, Bouwmans A, Werner H, Mess Selma C, Tromp Wim E, Weber J. Transcranial duplex in the differential diagnosis of parkinsonian syndromes. *J Neurol* (2009) 256:530–538

26. 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: 17–21.

27. C.-F. Tsai . Transcranial color-coded sonography helps differentiation between idiopathic Parkinson's disease and vascular parkinsonism. *J Neurol*.2007; 254:501–507