

A ultrassonografia transcraniana como método diagnóstico em neurologia. Parte I: Princípios e metodologia.

Transcranial ultrasonography as a diagnostic method in neurology.
Part I: Principles and methodology.

Rita de Cássia Leite Fernandes¹, Ana Lucia Zuma de Rosso²,
Maurice Borges Vincent³, Nordeval Cavalcante Araújo⁴

Resumo

A ultrassonografia transcraniana (USTC) é uma promissora técnica de neuroimagem para a investigação de distúrbios do movimento. O exame tem baixo custo, é inócuo, não é invasivo e pode ser realizado nos pacientes com movimentos involuntários sem sedação. As suas limitações incluem dependência de janela óssea adequada e de experiência e qualificação do examinador. Os valores de referência, no momento, só existem para pacientes da Europa, Estados Unidos da América e Ásia. A primeira parte do artigo apresenta alguns aspectos da técnica do exame; a segunda parte faz uma revisão da bibliografia disponível sobre a utilização da USTC em doenças neurológicas, particularmente na doença de Parkinson.

Palavras-chave: ultrassonografia transcraniana, movimentos involuntários, doença de Parkinson.

Abstract

Transcranial sonography (TCS) is a promising neuroimaging technique for investigating movement disorders. The exam is inexpensive, harmless, non-invasive, and quick to perform in moving patients. Its limitations include its dependency on an adequate bone window and on qualified personnel. Reference values only exist for patients from Europe, North America and Asia. In the first part of this paper we present some technical aspects of the exam; the second part reviews the bibliography about TCS in neurological diseases, Parkinson's disease above all.

Keywords: transcranial sonography, movement disorders, Parkinson's disease

¹Doutoranda do Serviço de Neurologia Prof. Sérgio Novis (Hospital Universitário Clementino Fraga Filho / Universidade Federal do Rio de Janeiro-HUCFF/UFRJ); ²Chefe do Setor de Distúrbios do Movimento (HUCFF/UFRJ); Orientadora. ³Professor Adjunto de Neurologia (HUCFF/UFRJ); Orientador. ⁴Doutor em Ciências (Hospital Universitário Pedro Ernesto/Universidade do Estado do Rio de Janeiro-HUPE/UERJ); Co-orientador.

Introdução

Por muito tempo, a calota craniana intacta foi considerada um obstáculo intransponível para a aquisição de imagens do parênquima encefálico adulto com a ultrassonografia^{1,2,3}. As primeiras tentativas bem sucedidas de aplicação do ultrassom como ferramenta diagnóstica em neurologia ocorreram nas décadas de 70 e 80, com a obtenção de sinal de fluxo arterial intracraniano pelo Doppler transcraniano (DTC)^{4,5,6}. Os avanços tecnológicos e metodológicos obtidos na área do DTC impulsionaram a sua difusão, de forma que, atualmente, ele é considerado um exame relevante na avaliação de doenças cerebrovasculares, no acompanhamento da anemia falciforme e na monitorização de procedimentos endovasculares cirúrgicos, entre outros⁷. Apesar da sua crescente aplicação em diagnóstico e pesquisa na área das neurociências, o DTC capta apenas sinal dos fluxos vasculares pelo Doppler, sendo um exame “cego” para o parênquima encefálico, no que concerne a obtenção de imagem pela escala de cinza (modo B)^{2,3}.

Em 1995, a evolução tecnológica e os modernos métodos de processamento de imagem permitiram, pela primeira vez, a visualização de uma alteração no sítio da substância negra mesencefálica de pacientes parkinsonianos com a ultrassonografia em escala de cinza⁸. Desde então, multiplicaram-se os centros de pesquisa que aplicam a ultrassonografia transcraniana (USTC) no diagnóstico das doenças neuropsiquiátricas. O método parece ser altamente promissor, em especial, para o diagnóstico diferencial de alguns distúrbios do movimento^{1,3,9,10}.

Pelo fato do princípio físico da ultrassonografia - reflexão de ondas ultrassônicas em interfaces de diferentes impedâncias acústicas - diferir daquele dos outros métodos de imagem cerebral como a tomografia computadorizada (TC) e a ressonância magnética (RM), a USTC tem o potencial de fornecer informações diferentes e complementares aos demais métodos de neuroimagem¹⁰. Em comparação com a TC e a RM, as vantagens da USTC são o baixo custo, disponibilidade, inocuidade e praticidade - pode ser realizado à beira-do-leito e não depende da imobilidade do paciente. A sua principal desvantagem repousa na dependência das janelas acústicas dos ossos temporais, cuja estrutura deve permitir a passagem do pulso ultrassônico. Outra desvantagem é representada pela longa curva de aprendizagem, tornando o método dependente da habilidade e experiência do examinador^{1,3}.

O princípio físico da ultrassonografia

As ondas acústicas podem ser classificadas em infrassons, sons e ultrassons, baseadas na sua capacidade de impressionar o ouvido humano. A faixa dos sons audíveis situa-se entre 20 e 20.000 Hertz (ciclos por segundo). As ondas de frequência acima de 20 KHZ são definidas como ultrassons e, na área médica, as frequências de utilidade diagnóstica estão situadas na faixa dos milhões de Hertz (megahertz ou MHz)¹¹.

O princípio que rege a utilização de ultrassons baseia-se na emissão de um pulso sonoro que, ao incidir em uma interface (tecido) retorna como um eco, cujas características possibilitam determinar a sua localização, tamanho e textura¹². O aparelho de ultrassonografia gera o sinal sonoro pela vibração de cristais situados na ponta da sonda, ao ser estimulado por uma descarga elétrica. O retorno dos ecos teciduais é captado pela própria sonda, que os transmuta novamente em sinais elétricos que serão decodificados eletronicamente em uma imagem no monitor de televisão ou tela de computador. Por essa propriedade de transmutação de um tipo de energia em outra, as sondas dos equipamentos de ultrassonografia também se denominam transdutores.^{11,12}

Os ecos que retornam de um tecido são mostrados na tela como matizes de uma escala de cinza (Fig. 1A). Quanto mais forte o eco de retorno, mais ecogênico ou mais branco ele aparecerá na tela do equipamento. As estruturas mais ecogênicas do corpo humano são os ossos, que são visualizados como intensamente brancos (hiperecóticos) e produtores de uma região de sombra posterior - a sombra acústica (Fig. 1B). Ao contrário, um tecido que não produz ecos é dito anecótico como os cistos e estruturas preenchidas por líquidos em geral (vesícula biliar, bexiga, ventrículos cerebrais, etc.). Entre os dois extremos existe uma gama de cinzas. A ecogenicidade de um tecido deve ser definida em relação a tecidos circunvizinhos. Por exemplo, o mesencéfalo é menos ecogênico (hipoecótico) do que as cisternas basais que o rodeiam (Fig. 1C). A substância negra mesencefálica, por sua vez, é mais ecogênica (hiperecótica) do que o restante do mesencéfalo, principalmente nos pacientes parkinsonianos³.

O exame do encéfalo com a ultrassonografia Equipamento

Para a realização da USTC, o sonógrafo ou ecógrafo deve dispor de uma sonda de formato adequado para a realização do exame, com frequência entre 1,6-2,5 MHz,



Figura 1. (1A) Reflexão da onda sonora quando incidente sobre meios com diferentes impedâncias acústicas e sua graduação na escala de cinza (haste à direita) – as ondas refletidas mais intensamente são mais brilhantes (aparecem em branco na tela), enquanto as refletidas mais fracamente aparecem em tons de cinza mais escuro; (1B) Exemplo de estrutura muito refletora ou hiperecogênica: cálculos biliares (seta grossa); na região posterior aos cálculos, observa-se área de sombra acústica; VP: veia porta; (1C) Mesencéfalo hipoecótico em forma de borboleta; 1-Contorno da área medida da substância negra 2- mesencéfalo 3- cisternas basais hiperecogênicas 3- rm: linha ecogênica da rafe mediana; AS: aqueduto de Sylvius.

profundidade de penetração entre 14-16 cm, que permite a visualização do osso temporal contralateral^{1,2}. Até 2009, os seguintes equipamentos foram utilizados por diferentes grupos de pesquisa: Sonoline CF, Sonoline Elegra, Sonoline Elegra, Acuson Antares e S2000 (Siemens, Germany); Ultramark 3000 e Ultramark-9 (Advanced Technology Laboratories, USA); Aplio e SSH-140A (Toshiba Medicals, Japan); HDI 5000, SONOS 4500, SONOS 5500 e IU22 (Philips, Netherlands); Logiq 7 (General Electric, USA); MyLab 25 (Esaote, Italy). Os valores de referência precisam ser obtidos para cada tipo de aparelho separadamente¹³.

Os parâmetros de otimização para a aquisição das imagens, determinados pelo consenso da European Society of Neurosonology and Cerebral Hemodynamics (ESNCH)¹ são: transdutor setorial (phased-array) com frequência entre 1,6 a 2,5 MHz, profundidade de penetração de 14 a 16 cm, dynamic range de 45 a 55 dB (do tom mais claro ao mais escuro), contour amplification de média para alta, brilho e ganho (time gain compensation) adaptados conforme necessário, e parâmetros de pós-processamento da imagem com supressão moderada dos ecos de baixa intensidade^{1,2}.

Como o osso esponjoso não permite a passagem das ondas sonoras, o exame é realizado através de uma “janela acústica” localizada na região temporal, onde a tábua óssea é mais fina (Fig. 2). Nessa localização, as lamelas compactas das tábuas interna e externa do osso temporal não são separadas pela camada esponjosa,

o que resulta numa espessura inferior a 2 mm, que permite a propagação do ultrassom¹⁴. A janela temporal se localiza na escama do osso temporal, entre o arco zigomático e a linha temporal inferior. Dependendo da estrutura óssea individual, as imagens podem ser obtidas à frente e acima da inserção superior da orelha (janela temporal posterior), na região da grande asa do esfenoide (janela temporal anterior) ou entre essas regiões (janela temporal média)^{10,15}. Em 10 a 20% dos indivíduos não é possível acessar o parênquima ou o acesso é apenas parcial, dependendo do sexo, idade e etnia¹⁵. Uma janela acústica insuficiente é mais encontrada entre mulheres, idosos, em 5 a 10% dos indivíduos brancos (caucasianos) e em 15 a 60% dos asiáticos^{16,17,18}. A osteoporose parece ter um efeito deletério na propagação do som, talvez pela desorganização da estrutura óssea³.



temporal.

A USTC visualiza as estruturas cerebrais com uma



resolução axial de 0,5-1,0 mm e resolução lateral de cerca de 3,0 mm¹⁸. O tronco cerebral, núcleos da base, fossa posterior e ventrículos são investigados em planos axiais padronizados (Fig. 3). Cada estrutura deve ser avaliada quanto a sua localização, o seu matiz na escala de cinza e a sua área. Uma estrutura é dita hiperecogênica se a intensidade do sinal ecográfico (brilho) encontra-se aumentada em comparação à estrutura de referência adjacente^{3,15,16,18}.

Mesencéfalo e substância negra

A rotina do exame de USTC se inicia pela identificação do mesencéfalo no tronco cerebral em plano axial, superior e paralelo à chamada “linha orbitomeatal” – primeiro corte (Fig. 3). A imagem mesencefálica com forma de borboleta pode ser distinguida das cisternas basais hiperecogênicas que a rodeiam em 90 a 95% dos indivíduos, mesmo naqueles com janelas ósseas

parcialmente insuficientes¹⁸. Nesse corte, são avaliadas as seguintes estruturas: substâncias negras, núcleos rubros e rafe mediana. Normalmente, as SN são visualizadas nas “asas” do mesencéfalo - que correspondem aos pedúnculos cerebrais - como uma delgada lâmina mais ecogênica. Nos pacientes com a doença de Parkinson, a área ecogênica da SN é maior do que nos indivíduos normais, e por isso ela é dita “hiperecogênica”¹¹ (Fig. 1C); de forma inversa, na síndrome das pernas inquietas ela é menos ecogênica do que o normal¹⁹.

Rafe mediana e núcleo rubro

A rafe mediana do tronco cerebral (RMT) também é avaliada nesse corte, sendo visualizada como uma linha ecogênica no centro do tronco encefálico, com orientação ântero-posterior, ligando o aqueduto de Sylvius, posteriormente, ao ângulo formado pelos pedúnculos cerebrais, anteriormente. A ecogenicidade

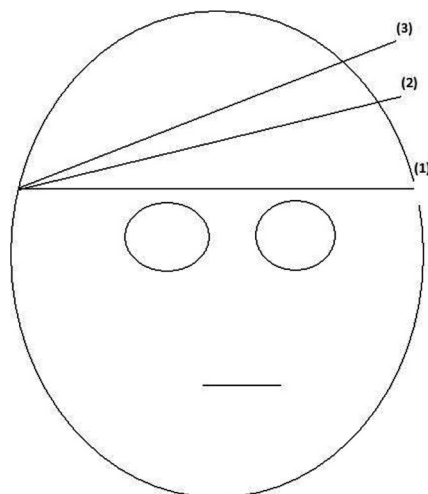


Figura 3. Planos axiais obtidos na ultrassonografia transcraniana e estruturas visualizadas.

| Plano de corte | Localização | Estruturas |
|---------------------|--------------------------------|--|
| V(1) Mesencefálico | Paralelo à linha orbitomeatal | Mesencéfalo em forma de borboleta Substância negra Núcleo rubro Rafe mediana |
| (2) Núcleos da base | 10-20° acima do primeiro plano | Núcleo caudado e núcleo lentiforme Tálamos 3° ventrículo Pólos frontais dos ventrículos laterais Glândula pineal |
| (3) Cella media | 10° acima do segundo plano | Corpos dos ventrículos laterais |

¹Apesar do termo “hiperecogenicidade” da SN não corresponder exatamente ao que está sendo registrado (o aumento da sua área), o termo se consagrou na literatura e, a partir de agora, quando nos referirmos à ecogenicidade da SN, estamos de fato fazendo referência à sua área – normal, aumentada (hiperecogênica) ou diminuída (hipoecogênica).



da linha da RMT deve ser comparada às das cisternas basais ecogênicas (Fig. 1C)^{9,16,17}. A linha da RMT se encontra interrompida ou não é visualizada quando ela é menos ecogênica do que as cisternas basais ou isoecogênica em relação ao parênquima adjacente. Não se recomenda mais a graduação da ecogenicidade da RMT em levemente reduzida (linha interrompida) ou muito reduzida (linha não visualizada)^{1,19}. A redução da ecogenicidade da RMT se correlacionou com depressão maior e depressão na doença de Parkinson^{10,19,20,21,22}. A não visualização da linha da RMT só pode ser admitida após a insonação bilateral^{3,10}.

O núcleo rubro é menor do que a SN, mas tende a ser mais ecogênico do que ela; tem formato arredondado e situa-se entre a SN e a linha ecogênica da RMT. Por vezes, conseguir a nítida separação entre a SN e o núcleo rubro na imagem sonográfica representa um verdadeiro desafio^{10,13,16}.

Núcleos da base

A partir do plano mesencefálico, a inclinação superior do transdutor em 10° a 20° gera o plano de visualização dos tálamos, núcleos da base (núcleo lenticular e núcleo caudado), terceiro ventrículo e polos frontais dos ventrículos laterais (VL) – segundo corte (Fig. 3 e 4). Nesse plano, medem-se os diâmetros transversais do 3° ventrículo e do polo frontal do VL contralateral¹⁵. Para a mensuração acurada e reprodutível dos ventrículos, as medidas devem ser realizadas entre as camadas internas do epêndima hiperecogênico. Já existem inúmeros estudos que demonstraram uma boa correlação entre as medidas ventriculares realizadas com o ultrassom e aquelas da ressonância magnética^{3,15}. O diagnóstico de hidrocefalia ex-vacuo pode ser sugerido pelo aumento do diâmetro do terceiro ventrículo e do polo frontal do VL²³.

Ainda no segundo corte, a ecogenicidade do tálamo contralateral, do núcleo lentiforme (NL) contralateral e do núcleo caudado (NC) contralateral são avaliadas qualitativamente. Normalmente, essas estruturas são quase “invisíveis”, ou seja, isoecogênicas ao parênquima cerebral adjacente (Fig. 4). Algumas vezes, as bordas da cápsula interna ipsilateral podem ser detectadas, permitindo a separação entre o tálamo e o NL. A hiperecogenicidade dos tálamos e núcleos da base em relação ao parênquima cerebral adjacente, é considerada

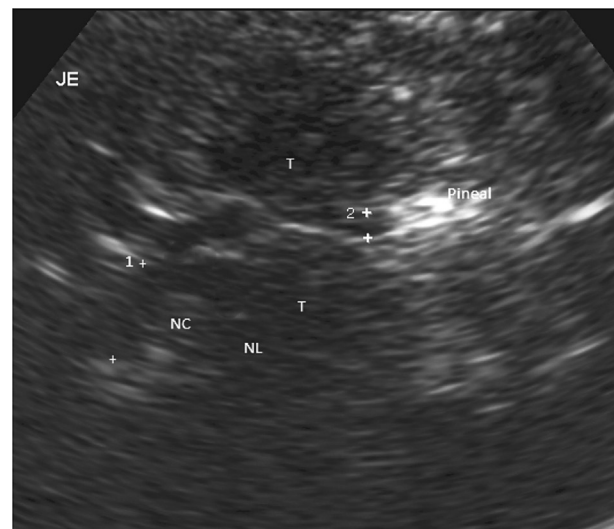


Figura 4. Plano dos núcleos da base (aumento 2-3x). A glândula pineal em situação posterior se destaca por ser hiperecogênica. A ecogenicidade dos núcleos da base e tálamos (T) é menor do que a do tecido cerebral adjacente. Nesse plano são medidos os diâmetros transversais do polo frontal do ventrículo lateral contralateral¹ e do 3° ventrículo². O núcleo caudado (NC) apresenta ecogenicidade levemente superior à do núcleo lentiforme adjacente (NL).

Cella media

A inclinação do transdutor no sentido cranial leva à visualização da cella media – parte média do ventrículo lateral contralateral, que pode ser medido – terceiro corte. Até o momento, não há evidência de significado clínico para a medida dessa estrutura, talvez de corroborar a impressão de hidrocefalia^{1,3,15}.

Alguns autores relatam que o parênquima cerebelar, especialmente o núcleo denteado, e as fissuras cerebelares podem ser detectados na maioria dos indivíduos a partir do primeiro corte, com angulação posterior e inferior do transdutor. O IV ventrículo, melhor visualizado se estiver aumentado, aparece como uma estrutura circular hipo/anecóica anterior ao cerebelo e dorsal ao tronco mesencefálico²⁶. A avaliação dessas estruturas, contudo, não faz parte da rotina do exame dos indivíduos com distúrbios do movimento^{3,16}.

Avaliação da substância negra com a USTC e doença de Parkinson

A visualização da SN só é possível quando a sua ecogenicidade é superior àquela dos tecidos adjacentes (Fig. 1C). Normalmente, ela se apresenta como uma estrutura em fita, levemente mais ecogênica do que os tecidos adjacentes, que se destaca nas “asas” do



mesencéfalo hipocóico com forma de borboleta (Fig. 1C). A quantificação da intensidade do brilho da SN (ecogenicidade) é difícil por problemas metodológicos e foi abandonada pela maioria dos investigadores³. No entanto, a avaliação semiquantitativa por intermédio de um escore ou, preferencialmente, quantitativa, por medidas planimétricas da área de hiperecogenicidade pode ser executada facilmente, conforme determina o consenso da ESNCH^{1,2}. Portanto, define-se a “hiperecogenicidade” da SN pelo aumento da sua área ecogênica em relação aos valores normais, obtidos em indivíduos saudáveis - o que representa um erro de linguagem, mas parece já consagrado pelo uso na literatura.

A área de hiperecogenicidade da SN ipsilateral é delimitada manualmente com o cursor, após o congelamento e amplificação da imagem do mesencéfalo no tronco cerebral em duas ou três vezes; o aparelho fornece a medida da área automaticamente. Os valores de referência para indivíduos normais devem ser obtidos para cada tipo de aparelho. O Quadro I mostra a classificação das medidas da SN obtidas com o Sonoline Elegra (Siemens, Germany). Existem algumas fontes de erros na apreciação da área da SN, que devem ser evitadas: inclusão do núcleo rubro na medida, de artérias penetrantes hiperecogênicas e de ecos espúrios advindos de reverberação das cisternas basais que rodeiam o tronco cerebral^{1,15}.

Vários estudos independentes confirmaram que a

maioria dos pacientes com DP apresentam aumento da área de hiperecogenicidade da SN^{1,10,18,19,27}. Áreas acima de 0,20cm² são consideradas patológicas pela maioria dos estudos publicados^{1-3,9,16-18,27-29}.

Embora a estrutura seja pequena, a reprodutibilidade das medidas é alta (correlação interobservadores $r=0,8$)²⁸. Além disso, estudos com dois observadores independentes no qual pelo menos um estava cego aos dados clínicos relevantes dos pacientes, indicaram um alto valor preditivo para a associação entre hiperecogenicidade da SN e disfunção nigroestriatal²⁹. Esse tópico será objeto de discussão mais detalhada na segunda parte do artigo.

Conclusão

A USTC mostra-se uma promissora ferramenta diagnóstica para a neurologia. As principais vantagens do método são a boa qualidade e reprodutibilidade das imagens, praticidade e baixo custo. Trata-se de uma modalidade de neuroimagem baseada na física acústica, sem contra-indicações ou efeitos colaterais. No futuro próximo, a propagação de pesquisas com a técnica da USTC ao redor do mundo, incluindo prováveis avanços tecnológicos, nos permitirá definir, cada vez melhor, os padrões de visualização ecográfica do encéfalo humano normal e em diferentes doenças, permitindo antecipar a sua utilização rotineira na avaliação de casos clínicos, a exemplo do que já acontece nas pesquisas científicas.

Quadro I. Classificação da medida de área unilateral da substância negra mesencefálica obtida com a ultrassonografia transcraniana

| Medida* | Classificação | Quartil na população normal |
|---|-------------------------------|-----------------------------|
| < 0,20 cm ² | normal | normal |
| > 0,20 cm ² a < 0,25 cm ² | moderadamente hiperecogênica | 75º ao 90º |
| > 0,25 cm ² | acentuadamente hiperecogênica | > 90º |

Referências

1. Walter U, Behnke S, Eydin J, Niehaus L, Postert T, Seidel G, Berg D. Transcranial brain parenchyma sonography in movement disorders: state of the art. *Ultrasound in Med. & Biol.* 2007; 33(1):15-25.
2. Berg D, Godau J, Walter U. Transcranial sonography in movement disorders. *Lancet Neurol* 2008; 7: 1044-55.
3. Godau J, Berg D. Role of transcranial ultrasound in the diagnosis of movement disorders. *Neuroimaging Clin N Am* 2010;20:87-101.
4. Kamphuisen HA, Somer JC, Oosterbaan WA. Two-dimensional echoencephalography with electronic sector scanning. Clinical experiences with a new method. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1972; 35:912-918.
5. Berland LL, Bryan CR, Sekar BC, Moss CN. Sonographic examination of the adult brain. *J Clin Ultrasound* 1988; 16: 337-345.
6. Furuhashi H. New evolution of transcranial tomography (TCT) and transcranial color Doppler tomography (TCDT). *Neurosonology* 1989; 2:8-15.
7. Zétoła VF, Lange MC, Muzzio JA, Marchioro I, Nóvak EM, Werneck LC. Doppler transcraniano na prática neurológica. *Arq Neuropsiquiatr* 2006; 64(1):100-103.
8. 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; 45:182-184.
9. Berg D. Transcranial ultrasound as a risk marker for Parkinson's disease. *Mov Disord* 2009; 24(suppl 2):S677-S683.
10. Berg D, Becker G. Perspectives of B-Mode Transcranial Ultrasound. *Neuroimage* 2002; 15:463-473.
11. Woo J. A short history of the development of ultrasound in obstetrics and gynecology. Disponível em: <http://www.ob-ultrasound.net/history1.html> Acessado em 09.08.2009.
12. Donald I., Brown TG. Demonstration of tissue interfaces within the body by ultrasonic echo sounding. *Br. J. Radiol.* 1961; 34: 539-546.
13. Školoudík D, Walter U. Method and validity of transcranial sonography in movement disorders. *International Review of Neurobiology* 2010; 90:7-34.
14. Aaslid R, Markwalder TM, Nornes H. Noninvasive transcranial Doppler ultrasound recording of flow velocity in basal cerebral arteries. *J Neurosurg* 1982; 57:769-74.
15. Huber H. Transcranial sonography – anatomy. *International Review of Neurobiology* 2010; 90:35-45.
16. Becker G, Berg D. Neuroimaging in basal ganglia disorders: perspectives for transcranial ultrasound. *Mov Disord* 2001; 16(1):23-32.
17. Okawa M, Miwa H, Kajimoto Y, Hama K, Morita S, Nakanishi I, Kondo T. Transcranial sonography of the substantia nigra in Japanese patients with Parkinson's disease or atypical parkinsonism: clinical potential and limitations. *Intern Med* 2007; 46:1527-31.
18. Bartova P, Školoudík D, Bar M, Rössner P, Hlustik P, Herzig R, Kanovsky P. Transcranial sonography in movement disorders. *Biomed Pap Méd Fac Univ Palacký Olomouc Czech Repub* 2008; 152(2):251-258.
19. Godau J, Sojer M. Transcranial sonography in restless legs syndrome. *International Review of Neurobiology* 2010;90:199-215.
20. Becker G, Struck M, Bogdahn U, Becker T. Echogenicity of the brainstem raphe in patients with major depression. *Psychiatry Res* 1994; 55:75-84.
21. Berg D, Supprian T, Hofmann E, Zeiler B, Jäger A, Lange KW et al. Depression in Parkinson's disease: brainstem midline alteration on transcranial sonography and magnetic resonance imaging. *J Neurol* 1999; 246(12):1186-1193.
22. Berg D, Becker G, Zeiler B, Tucha O, Hofmann E, Preier M, Benz P, Jost W, Reiners K, Lange KW. Vulnerability of the nigrostriatal system as detected by transcranial ultrasound. *Neurology* 1999; 53(5):1026-1031.
23. Seidel G, Kaps M, Gerriets T, Hutzelmann A. Evaluation of the ventricular system in adults by transcranial duplex sonography. *J Neuroimaging* 1995;5:105-108.
24. Naumann M, Becker G, Toyka KV, Supprian T, Reiners K. Lenticular nucleus lesion in idiopathic dystonia detected by transcranial sonography. *Neurology* 1996; 47:1284-1290.
26. Postert T, Eydin J, Berg D et al. Transcranial sonography in spinocerebellar ataxia type 3. *J Neural Transm* 2004;68(Suppl):123-133.
27. Prestel J, Schweitzer KJ, Hofer A, Gasser T, Berg D. Predictive value of transcranial sonography in the diagnosis of Parkinson's disease. *Mov Disord* 2006; 21: 1763-65.
28. Rössner P, Školoudík D, Hlustik P, Kanovsky P. Hyperechogenicity of the substantia nigra in Parkinson's disease. *J Neuroimaging* 2007;17:164-167.
29. Gaenslen A, Unmuth B, Godau J, Lieplet I, Di Santo A, Schweitzer KJ, Gasser T, Machulla HJ, Reimold M, Marek K, Berg D. The specificity and sensitivity of transcranial ultrasound in the differential diagnosis of Parkinson's disease: a prospective blinded study. *Lancet Neurol* 2008;7:417-24.