

A Ultrassonografia Transcraniana como método diagnóstico em neurologia. Parte II: Revisão da literatura.

Transcranial Ultrasonography as diagnostic method in neurology.

Part II: Literature review.

Rita de Cássia Leite Fernandes¹;

Ana Lúcia Zuma de Rosso²;

Maurice Borges Vincent³;

Nordeval Cavalcante Araújo⁴

Resumo

A ultrassonografia transcraniana (USTC) é um método de neuroimagem baseado na física acústica. Nos indivíduos com janela acústica temporal adequada, o exame permite a visualização de estruturas encefálicas, principalmente o mesencéfalo, núcleos da base, tálamos e segmentos do sistema ventricular. A técnica já foi utilizada em pesquisas de diversas doenças neuropsiquiátricas. Em cerca de 90% dos portadores da doença de Parkinson, observa-se um aumento da área ecogênica da substância negra visualizada à USTC. O presente artigo é a segunda parte de uma revisão bibliográfica sobre o tema.

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

Abstract

Transcranial sonography (TCS) is a neuroimaging technique that uses physical acoustic principles. A good acoustic temporal bone window allows sonographic depiction of encephalic structures as the mesencephalon, basal ganglia, thalami and fragments of the ventricular system. The technique has been used in researches of different neuropsychiatric diseases. In 90% of Parkinson's disease patients an enlargement of the substantia nigra echogenic area is found by TCS. This paper is a review on the subject.

Keywords transcranial ultrasonography, neuroimage, involuntary movements, Parkinson's disease.

1 Doutoranda do Serviço de Neurologia Prof. Sérgio Novis / Hospital Universitário Clementino Fraga Filho / Universidade Federal do Rio de Janeiro (HUCFF/UFRJ)

2 Chefe do Setor de Distúrbios do Movimento (HUCFF/UFRJ); Orientadora

3 Professor Adjunto de Neurologia (HUCFF/UFRJ); Orientador

4 Doutor em Ciências / Hospital Universitário Pedro Ernesto / Universidade do Estado do Rio de Janeiro (HUPE/UERJ)

Introdução

A Ultrassonografia Transcraniana (USTC) demonstra grande potencial de se tornar um método de diagnóstico por imagem nos pacientes com distúrbios do movimento. Isso se deve ao fato da técnica permitir uma boa visualização do tronco cerebral e dos núcleos da base, com baixo custo e praticidade de execução, sem interferência dos movimentos do paciente na aquisição das imagens¹. Nos últimos 15 anos, várias doenças neurológicas foram investigadas com a USTC, sendo o enfoque na doença de Parkinson, o que mais gerou publicações na literatura.

correto se impõe devido às diferenças no prognóstico e tratamento dessas entidades⁶.

Vários procedimentos e combinações de diferentes técnicas foram propostos para aumentar a capacidade de diagnosticar a DP: testes olfatórios e neuropsicológicos, biomarcadores, testes genéticos, neuroimagem estrutural (ressonância magnética) e funcional (cintigrafia miocárdica com meta-iodobenzilguanidina [MIBG], tomografia por emissão de pósitrons [PET] ou tomografia por emissão de fóton único [SPECT])⁷⁻¹³.

Quadro I. Doenças neurológicas que já foram objeto de estudo por meio da ultrassonografia transcraniana.

Ataxias ⁷⁸
Cefaléia em crianças ⁷⁹
Demência com corpos de Lewy ⁶³
Demência na doença de Parkinson ⁶³
Depressão ^{50,71,72}
Depressão na doença de Parkinson ^{73,74}
Doença de Huntington ⁶⁰
Doença de Parkinson idiopática ^{20,23,26,28,29,30,31,32,33,34,35,36,45,56,57,58,61,63,64,67,69,75,80}
Doença de Wilson ⁶⁵
Distonia idiopática ^{39,59}
Distúrbio de comportamento do sono REM ⁴⁹
Esclerose múltipla ^{81,82}
Esquizofrenia ⁸³
Parkinsonismos atípicos ^{19,30,36,55,57,58,61,64,66}
Síndromes parkinsonianas vasculares ^{67,84}
Síndrome das pernas inquietas ^{24,25,27,85}
Torcicolo espasmódico ⁷⁶
Transtorno do déficit de atenção ^{86,87}
Tremor essencial ^{68,69,88}

Ainda hoje, o diagnóstico da doença de Parkinson (DP) se baseia primordialmente em critérios clínicos.^{2,3} Nos pacientes com a sintomatologia clássica de bradicinesia, rigidez e tremor de repouso, o diagnóstico não oferece maiores dificuldades. Contudo, nos estágios iniciais, o diagnóstico diferencial entre a DP e outras doenças pode ser um desafio, principalmente com as síndromes parkinsonianas atípicas e secundárias, o tremor essencial e a depressão com lentidão motora⁴. Alguns estudos que utilizaram o padrão-ouro para o diagnóstico da DP – presença de corpúsculos de Lewy no exame neuropatológico *post-mortem* – demonstraram que, mesmo em estágios finais da doença, a acurácia do diagnóstico clínico não é absoluta, variando entre 75-90%.^{4,5} A paralisia supranuclear progressiva (PSP) e a atrofia de múltiplos sistemas com predomínio de parkinsonismo also-positivos. Além da importância para os estudos epidemiológicos, a busca por um diagnóstico precoce

A ressonância magnética estrutural (RM) auxilia o diagnóstico quando revela anormalidades específicas dos parkinsonismos atípicos, como atrofia do tronco cerebral e do lobo frontal nos casos de PSP^{7,11-13}, atrofia do putamen e das fibras ponto-cerebelares nos casos de AMS-P¹⁴ ou atrofia cortical unilateral na degeneração córtico-basal (DCB).¹⁵ A redução do diâmetro ântero-posterior do mesencéfalo (<15 mm) ou da sua área,¹³ também parece discriminar entre a DP e os parkinsonismos atípicos, sendo que as maiores reduções são encontradas na PSP e AMS-P.^{7,13,16,17}

As técnicas de neuroimagem funcional, capazes de avaliar a função do sistema dopaminérgico, contribuem para fundamentar o diagnóstico clínico. A detecção de déficit dopaminérgico pré-sináptico utilizando o transportador de dopamina (DATScan) na SPECT ou na PET, sugere fortemente o diagnóstico de DP^{7,10}. Contudo, existe uma considerável sobreposição de neurodegeneração pré e pós-sináptica na DP e nos

parkinsonismos atípicos, tornando impossível um diagnóstico definitivo em alguns casos¹.

Embora essas técnicas de neuroimagem forneçam bons parâmetros diagnósticos, a sua aplicação clínica é limitada pelo alto custo, invasividade e reduzida disponibilidade. Além disso, os achados, especialmente aqueles da neuroimagem funcional, não são específicos para uma determinada doença.

A ultrassonografia, por sua vez, é um exame de grande disponibilidade no sistema de saúde, de rápida execução, baixo custo e não invasivo. Os estudos disponíveis mostram que a ultrassonografia transcraniana pode diferenciar a DP das síndromes parkinsonianas atípicas e secundárias (por insultos vasculares ou uso de medicamentos), em grande número de casos.^{18,19} Contudo, a sua utilização na prática clínica ainda se encontra na fase embrionária.

Na primeira parte do artigo, publicado anteriormente, expusemos as características do método e os critérios para a aquisição de imagens do mesencéfalo, núcleos da base e ventrículos cerebrais. O objetivo da segunda parte é fazer uma revisão bibliográfica sobre a utilização da USTC em algumas doenças do movimento, principalmente na DP e parkinsonismos atípicos. A metodologia foi baseada em buscas nos sítios LILACS (artigos brasileiros e latinoamericanos indexados), MEDLINE e PUBMED (artigos internacionais), com as palavras “ultrassonografia transcraniana” (*transcranial sonography*), “doença de Parkinson” (*Parkinson’s disease*) e “parkinsonismos” (*Parkinson-like syndromes*), realizada em dezembro de 2010.

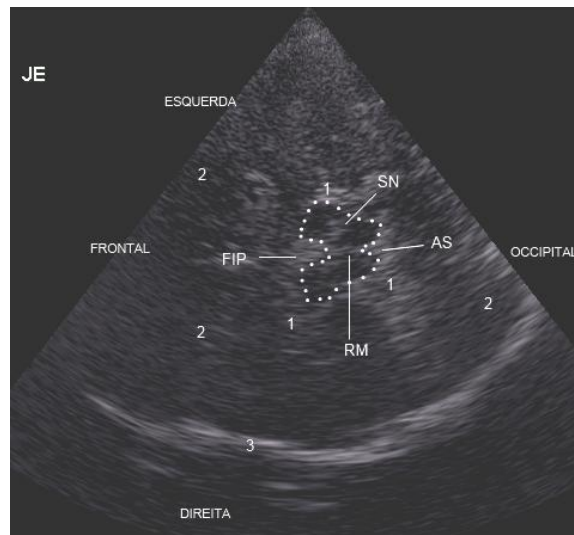
Diagnóstico da doença de Parkinson idiopática pela USTC

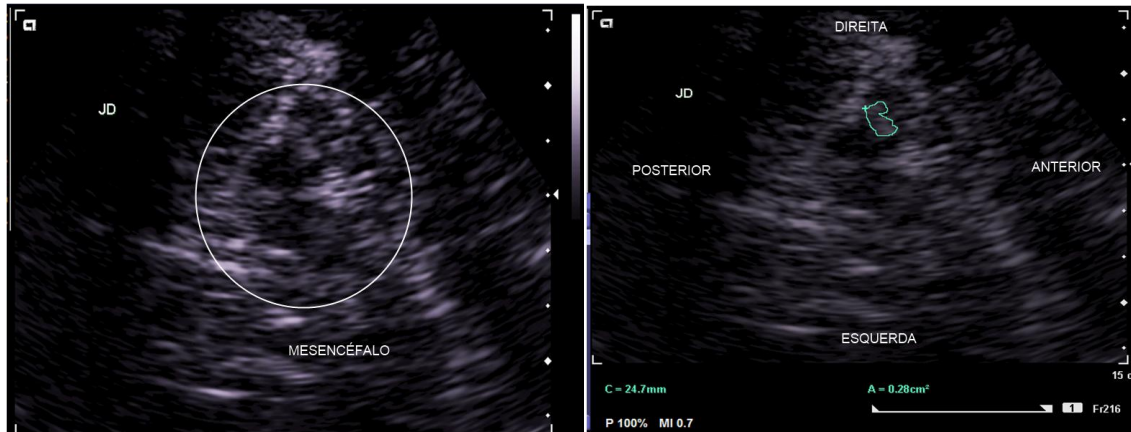
Já existe uma experiência de mais de 15 anos na utilização da USTC no estudo das doenças dos gânglios da base, iniciada em 1995 na Alemanha por Georg Becker e colaboradores²⁰. Inicialmente, a ultrassonografia foi recebida com ceticismo pela comunidade científica, porque era difícil acreditar que um método baseado em ondas sonoras fosse

capaz de demonstrar anormalidades específicas da DP não detectadas por outras modalidades bem estabelecidas de neuroimagem estrutural. Contudo, os resultados iniciais da década de 90 foram confirmados e ampliados por vários grupos internacionais independentes nos últimos anos. Em consequência disso, no âmbito da pesquisa, a USTC se tornou uma ferramenta diagnóstica confiável e valiosa para o estudo da DP e de outros transtornos do movimento, e parece promissor considerá-la um exame complementar de neuroimagem na prática médica.^{1,18,19}

A insonação da região temporal pré-auricular, sítio da denominada “janela ósea”, permite a visualização do mesencéfalo hipocóico – uma estrutura escura com forma de borboleta - circundado pelas cisternas basais hiperecogênicas, brancas (Figura 1). No pedúnculo cerebral se destaca uma estrutura mais ecogênica do que o mesencéfalo, em forma de fita, que corresponde à substância negra mesencefálica (SN). Trata-se de uma estrutura pequena, que na maioria das pessoas saudáveis tem uma área que mede entre 0,15 cm² e 0,20 cm². Inicialmente, os pesquisadores empregaram o termo “hiperecogenicidade” para relatar o aumento da ecogenicidade da SN presente nos pacientes parkinsonianos (Figura 2A).²⁰ Contudo, devido à dificuldade técnica para se quantificar essa hiperecogenicidade, trabalhos posteriores optaram pela medida planimétrica da área nigral, o que pode ser executado facilmente nos modernos equipamentos de ultrassonografia e representa atualmente um consenso dos investigadores (Figura 2B).^{18,21,22} O sinal que denota uma anormalidade da SN é, portanto, o aumento da sua área ecogênica. Apesar 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 (hipocogênica).

Figura 1. Imagem ecográfica obtida através de insonação da região temporal esquerda (área da janela acústica). Corte em plano axial, paralelo à linha orbitomeatal. Mesencéfalo hipocóico com forma de borboleta (pontilhado); (1) cisternas basais hiperecogênicas; (2) parênquima encefálico; (3) osso temporal contralateral; SN: substância negra ipsilateral; FIP: fossa interpeduncular; AS: aqueduto de Sylvius; RM: linha hiperecogênica da rafe mediana; JE: janela esquerda.





B

Figura 2. A. Imagem da ultrassonografia transcraniana de paciente com doença de Parkinson obtida através de insonação da região temporal direita (JD: janela direita). Corte em plano axial, paralelo à linha orbitomeatal. Mesencéfalo hipocócico com forma de borboleta (dentro do círculo). B. Substância negra direita com medida planimétrica de sua área ($0,28 \text{ cm}^2$).

Os valores de corte para a caracterização do aumento ou diminuição da área de ecogenicidade da SN precisam ser estabelecidos em cada aparelhagem. Os valores que definem uma hiperecogenicidade da SN são aqueles situados acima do 75º percentil dos valores encontrados em indivíduos normais. Quando a área da SN atinge valores acima do 90º percentil da população normal, é classificada como “acentuadamente hiperecogênica”^{18,22,23}. Para os equipamentos mais frequentemente utilizados na literatura (Sonoline Elegra - Siemens), os valores da área da SN abaixo de $0,20 \text{ cm}^2$ são considerados normais, pois se situam inferiormente ao 75º percentil dos valores encontrados em indivíduos saudáveis. Áreas entre $0,20 \text{ cm}^2$ e $0,25 \text{ cm}^2$ são definidas como “moderadamente hiperecogênicas” e $\geq 0,25 \text{ cm}^2$, como “acentuadamente hiperecogênicas”²². Deve-se ressaltar que esses valores se referem à SN de maior área encontrada no indivíduo (as medições devem ser sempre bilaterais).

A hipocogenicidade da SN ainda não está bem definida; contudo, alguns estudos consideram que há hipocogenicidade da SN quando a sua área é inferior ao 10º percentil daquele encontrado em indivíduos normais ou menor do que $0,20 \text{ cm}^2$ quando somadas as suas áreas bilateralmente^{24,25}.

As largas faixas de variabilidade das medidas da SN encontradas entre os diferentes estudos foram explicadas por diferenças metodológicas entre eles: critérios de seleção da amostra de pacientes, tipos de transdutores empregados e diferenças nos métodos de escores dos investigadores. Por exemplo, embora a maioria dos pesquisadores considerem apenas a maior medida nas análises, alguns autores utilizaram a média das áreas da substância negra medidas em ambos os lados.^{19,24,26,27}

A maioria dos trabalhos citados na revisão sistemática de Vlaar e colaboradores utiliza o valor de corte acima de $0,20 \text{ cm}^2$, unilateral, para classificar o indivíduo como portador de hiperecogenicidade da

SN¹⁹. Quando se utiliza um valor de corte $>0,25 \text{ cm}^2$, aumenta-se a especificidade do achado à custa de redução da sua sensibilidade. Como fica patente pelo exposto acima, um dos grandes desafios das pesquisas com a USTC é alcançar uma padronização metodológica.

O achado-chave na USTC de pacientes com DP, a hiperecogenicidade da substância negra (SN), é observada em cerca de 90% dos casos.^{1,23,26,28,29,30,31,32,33,34} Prestel e colaboradores calcularam em 85,7% o valor preditivo positivo deste achado para o diagnóstico de DP, e em 82,9%, o valor preditivo negativo³⁵. Nesse estudo, o cegamento foi obtido pela realização do exame em uma sala escura com os pacientes encobertos por um lençol, de modo que o examinador não sofresse a influência de características clínicas indistintáveis como a hipomímia ou a bradicinesia.

Em revisão sistemática de todos os artigos publicados na literatura internacional até junho de 2008, Vlaar e colaboradores¹⁹ constataram que o exame já fora realizado em 1.334 pacientes com DP (Quadro 2). Destes, 1.167 (87%) apresentavam aumento da área de ecogenicidade da SN. Por outro lado, esse achado só esteve presente em 276 de 2.340 controles saudáveis (12%). A sensibilidade desse achado variou de 48% a 100%, nos casos com diagnóstico clínico estabelecido¹⁹.

A prevalência de SN patológica nos pacientes com parkinsonismo atípico (30%) foi consideravelmente inferior àquela dos pacientes com DP (87%), mas acima dos controles (12%) (Quadro 2). No tremor essencial, no parkinsonismo vascular e no parkinsonismo induzido por drogas, a prevalência de hiperecogenicidade da SN é ainda menor^{18,19,36}. Esses dados sugerem que a USTC é uma ferramenta útil para se discriminar os portadores da DPI dos indivíduos normais e dos portadores de tremor essencial.

Quadro 2. Frequência de hiperecogenicidade da SN como achado isolado na USTC em diferentes condições (adaptado da revisão sistemática de Vlaar et al., 2009³⁷).

	DPI	Controles	SPA	TE	PV
PID					
Nº indivíduos	1.334	2.340	138	112	30
3					
Hiperecogenicidade da SN					
Nº indivíduos	1.167	276	41	13	6
0					
% (variação)	87 (48-100)	12 (0-20)	30 (0-100)	12	20
0					
VPP	85,7%*				
VPN	82,9%*				

USTC – ultrassonografia transcraniana; DP – doença de Parkinson idiopática; SPA – síndromes parkinsonianas atípicas; TE – tremor essencial; PV – parkinsonismo vascular; PID – parkinsonismo induzido por drogas; SN – substância negra; VPP – valor preditivo positivo; VPN – valor preditivo negativo.

*Dados retirados de Prestel et al., 2006³⁵.

A causa da hiperecogenicidade da SN ainda é objeto de debate. Alguns trabalhos em animais e em cérebros humanos *post mortem* a correlacionaram ao excessivo depósito de ferro ou de alguma proteína ligada a esse metal^{37,38}.

A ecogenicidade de uma estrutura encefálica resulta da composição específica de seus componentes neuronais, gliais e fibras²². A diferença de ecogenicidade entre tecidos adjacentes – por exemplo, entre a SN e demais tecidos mesencefálicos – ocorre devido às diferenças de densidade e dureza do tecido, características conhecidas como impedância acústica. A interface de meios (tecidos) com diferentes impedâncias gera a reflexão das ondas sonoras. O aumento da concentração tecidual de metais pesados como o ferro, o cobre ou o manganês pode causar o aumento da ecogenicidade de determinada estrutura encefálica, talvez por determinar alterações da impedância acústica do tecido^{38,39,40,41,42}.

As condições fisiopatológicas que determinam as alterações da ecogenicidade da SN na DP ainda não estão completamente compreendidas. A hiperecogenicidade da SN é uma característica sonomorfológica típica da DP, enquanto a sua hipoeecogenicidade foi demonstrada na Síndrome das Pernas Inquietas.^{24,25,27} As duas condições foram associadas a alterações opostas do conteúdo de ferro da SN, o que sugere que a ecogenicidade da SN dependeria do seu conteúdo de ferro. Evidências da participação de outro metal (cobre) advêm de um trabalho que também evidenciou uma associação entre hiperecogenicidade da SN na DP com certas variantes do gene da ceruloplasmina⁴³.

Diagnóstico pré-motor da Doença de Parkinson

A DP é uma doença neurodegenerativa caracterizada por perda progressiva de neurônios dopaminérgicos da SN. No momento das primeiras manifestações motoras, mais de 50% desses

neurônios já foram perdidos^{9,44}. A identificação de indivíduos em risco para a DP na sua fase pré-motora seria a base das estratégias para um tratamento neuroprotetor efetivo⁴⁵.

A hiperecogenicidade da SN à USTC demonstrou ser um achado estável – não se modifica ao longo da vida adulta nos indivíduos saudáveis e nem se modifica com a progressão da doença nos portadores da DP³¹; além disso, a sua presença em indivíduos assintomáticos poderia se revelar como marcador dos estágios iniciais da doença ou mesmo, pré-motor.⁴⁵ De fato, em uma grande coorte de mais de 800 indivíduos saudáveis, foi demonstrado que a hiperecogenicidade da SN se correlaciona com o gênero masculino e uma história familiar positiva de DP, ambos sabidamente associados ao aumento do risco de desenvolver a doença de Parkinson⁴⁶. Em torno de 45% dos parentes em primeiro grau de pacientes com DP exibem hiperecogenicidade da SN⁴⁷. Curiosamente, também a hiperecogenicidade da SN foi encontrada com maior frequência nos pacientes com disfunção olfativa⁴⁸, distúrbio comportamental do sono REM⁴⁹, depressão⁵⁰ e sintomas autonômicos isoladamente⁵¹, cujo aparecimento pode prenunciar a fase pré-motora da DP⁵².

Corroborando a importância da hiperecogenicidade da SN como marcador precoce de anormalidade da função estriatal, em 10 indivíduos saudáveis e com hiperecogenicidade da SN, Berg e colaboradores verificaram uma diminuição do acúmulo de ¹⁸F-dopa no núcleo caudado e no putamen com o PET scan²¹. Adicionalmente, a avaliação do desempenho de idosos saudáveis em testes motores e cognitivos (processamento visuoespacial e planejamento seqüencial) revelou uma associação entre a presença de hiperecogenicidade da SN e o pior desempenho nos testes.^{52,53,54} Outro aspecto interessante foi a demonstração de que portadores de hiperecogenicidade da SN têm maior risco de desenvolver sintomas parkinsonianos quando

recebem neurolépticos⁵⁵. Por fim, na forma monogênica da DP, os portadores assintomáticos da mutação exibem hiperecogenicidade da SN semelhante aos seus parentes que já possuem a doença⁵⁶.

Concluindo, embora resultados de grandes estudos prospectivos ainda não estejam disponíveis, a USTC se mostra uma promissora ferramenta para a identificação de pessoas em risco para doenças nigroestriatais e, portanto, passíveis de utilização de terapia neuroprotetora precocemente.^{37,45}

A USTC nas síndromes parkinsonianas atípicas

Apesar da disponibilidade de técnicas de neuroimagem sofisticadas, o diagnóstico diferencial entre a DPI e as síndromes parkinsonianas atípicas (SPA), ainda é um desafio, especialmente no início do quadro. Como essas síndromes diferem drasticamente em termos de terapia e prognóstico, ainda necessitamos de uma ferramenta diagnóstica que auxilie a sua diferenciação.

A USTC demonstrou boa sensibilidade e especificidade para diferenciar a DPI das síndromes parkinsonianas atípicas (SPA). Os resultados de quatro grupos independentes evidenciaram que a hiperecogenicidade da SN é encontrada muito raramente na AMS-P e em não mais do que 1/3 dos pacientes com PSP^{30,36,57,58}. Desse modo, um paciente com parkinsonismo que não apresenta hiperecogenicidade da substância negra na USTC, tem chance muito maior de ser portador de uma SPA.

Quando se associa a ecogenicidade do núcleo lentiforme à análise, a especificidade dos achados aumenta na distinção das duas condições¹.

A avaliação dos núcleos da base pela USTC é realizada em plano superior ao plano mesencefálico, onde também são visualizados o 3º ventrículo, o polo frontal do ventrículo lateral contralateral e os tálamos. O núcleo caudado (NC) e o núcleo lentiforme (NL) contralaterais normalmente são isoecogênicos ao parênquima adjacente. Quando eles se distinguem claramente - ecogenicidade moderadamente ou intensamente aumentada - são considerados anormais^{59,60}.

A hiperecogenicidade do núcleo lentiforme é encontrada em 79% dos casos de SPA, mas consideravelmente menos na DPI (23%) e nos controles saudáveis (6%). Ao se combinarem os achados de diferentes estruturas, a acurácia diagnóstica pode melhorar significativamente: espera-se que um paciente com AMS-P ou PSP tenha ecogenicidade normal da SN com hiperecogenicidade do NL - o valor preditivo positivo desse achado seria superior a 90%^{30,36,57}. Inversamente, a hiperecogenicidade da SN aliada a uma ecogenicidade normal do NL é muito sugestiva do diagnóstico de DPI^{18,57}. O terceiro ventrículo com diâmetro acima de 10 mm associado à hiperecogenicidade do NL sugeriu o diagnóstico de PSP com sensibilidade de 84%, especificidade de 98% e VPP de 89%³⁶.

O valor preditivo da hiperecogenicidade da SN foi avaliado prospectivamente em pacientes com sintomas acineto-rígidos leves que se apresentavam pela primeira vez a uma clínica especializada⁶¹.

Apenas 37% dos casos incluídos no estudo permitiram o diagnóstico clínico imediato. Por outro lado, a hiperecogenicidade da SN como parâmetro isolado, determinada na primeira avaliação, permitiu a identificação correta dos pacientes com DPI e SPA com alta sensibilidade (91%), especificidade (82%), e VPP (93%), quando comparada ao diagnóstico clínico e da neuroimagem funcional ao fim de doze meses. Nenhum dos pacientes com diagnóstico final de AMS-P ou de PSP, nesse estudo, apresentou hiperecogenicidade da SN⁶¹.

As doenças mais raras como a demência com corpúsculos de Lewy (DCL) e a degeneração córtico-basal (DCB), também podem ser acompanhadas de hiperecogenicidade da SN^{61,62,63}. Portanto, nos poucos estudos realizados até o momento, a USTC demonstra menor capacidade preditiva para o diagnóstico diferencial dessas condições em relação à doença de Parkinson⁶⁴.

A USTC nas síndromes parkinsonianas secundárias

O exame ultrassonográfico também auxilia no diagnóstico diferencial entre a DPI e as síndromes parkinsonianas secundárias (SPS) ao uso de neurolépticos, por depressão, por hidrocefalia de pressão normal ou presentes em outras doenças do movimento como a doença de Wilson e a doença de Fahr⁴². O aumento dos ventrículos cerebrais (3º ventrículo e polo frontal do VL), aliado à ecogenicidade normal da SN, diferencia com grande acurácia a DPI da hidrocefalia de pressão normal⁶⁴. Por outro lado, as doenças metabólicas como Wilson ou Fahr costumam apresentar hiperecogenicidade intensa dos núcleos da base com ecogenicidade normal da SN⁶⁵.

Na doença de Wilson, o aumento da hiperecogenicidade do NL se correlaciona com a gravidade dos sintomas clínicos e, mesmo nos pacientes assintomáticos do ponto-de-vista neurológico, algum grau de hiperecogenicidade do NL pode ser observada⁶⁵. Portanto, a visualização dos núcleos da base é importante, especialmente nos casos indefinidos, pois as calcificações e os traços de depósitos de metais podem ser detectados mais precocemente com a USTC do que com a TC ou RM^{59,65}.

Um diagnóstico definitivo de parkinsonismo vascular ou pós-traumático não é possível com a USTC, porque as diminutas lesões dos núcleos basais, presentes nesses casos, não são discerníveis pelo método⁶⁶. Mesmo assim, nesses casos, a ausência de hiperecogenicidade da SN à USTC seria útil para provavelmente excluir o diagnóstico de DPI⁶⁷.

A USTC no diagnóstico do tremor essencial

A USTC discrimina os portadores de tremor essencial (TE) daqueles com a doença de Parkinson com predomínio de tremor com sensibilidade de 75% a 86%, especificidade de 84% a 93% e VPP de 91% a 95%^{68,69}. Contudo, a prevalência de hiperecogenicidade da SN em indivíduos com TE é três a quatro vezes maior do que nos controles⁶⁸. Os

dados da literatura mostram que o risco de desenvolver DPI nos portadores de TE é três vezes maior do que em relação aos controles⁷⁰. Como já foi dito acima, em indivíduos saudáveis, a hiperecogenicidade da SN já se mostrou associada a uma vulnerabilidade do sistema nigroestriatal, portanto, o aumento da prevalência de hiperecogenicidade da SN no TE poderia refletir um maior risco de desenvolvimento da DPI naqueles que apresentam essa eco-característica⁶⁸. Essa hipótese está sendo testada por vários grupos¹.

A USTC nos quadros depressivos

Os pacientes com depressão podem apresentar hipomimia, hipofonia, lentidão motora e aumento de tônus muscular, o que torna difícil, em determinadas situações, a sua distinção em relação à DPI. A maioria dos indivíduos com quadros depressivos unipolares não apresentam hiperecogenicidade da SN⁵⁰. Porém, ela ocorre entre duas a três vezes mais frequentemente nos deprimidos do que nos controles⁵⁰. Novamente, a conversão para a DPI é maior nos indivíduos com depressão do que naqueles sem depressão, indicando que o sinal ecográfico pode revelar os indivíduos com risco^{1,50,71}.

Uma característica ecográfica que poderia auxiliar no diagnóstico diferencial entre a depressão unipolar e a DPI é a hipocogenicidade da rafe mediana. Nos indivíduos normais, os núcleos da rafe são visualizados como uma linha ecogênica com direção ântero-posterior no centro da imagem mesencefálica em borboleta (Figura 1).

Em cerca de 50% a 70% dos indivíduos com depressão unipolar, essa linha não é visualizada, significando hipocogenicidade dos núcleos da rafe^{50,72}. Esse achado também parece estar associado a uma melhor responsividade à medicação serotoninérgica^{50,72,73}.

No entanto, a hipocogenicidade da rafe também pode ser encontrada em 40% a 60% dos pacientes com DPI e depressão^{50,73,74} e em 63% dos pacientes com DPI e incontinência de urgência⁷⁵, sugerindo que nem a hiperecogenicidade da SN, nem a hipocogenicidade da rafe como marcadores isolados podem diferenciar com precisão a depressão unipolar da DPI. Mas, no contexto clínico, quando DPI e a depressão se colocam como possíveis diagnósticos, a combinação de SN normal e hipocogenicidade da rafe podem indicar a depressão unipolar como o diagnóstico mais provável¹. Ressalta-se, no entanto, que a porcentagem de achados inconclusivos quanto à ecogenicidade da rafe alcança valores tão altos quanto 40%⁷³.

O papel da USTC em outros transtornos do movimento

Distonia

A distonia se caracteriza por uma contração mantida de músculos que interferem com o controle motor e podem ocasionar posições distorcidas, afetando uma ou várias partes, ou todo o corpo. Nas formas sintomáticas da distonia, que podem resultar de lesões vasculares ou metabólicas dos núcleos da base, a TC e a RM podem ser conclusivas para o diagnóstico. Contudo, o desafio é maior para a

diferenciação entre a distonia idiopática, a distonia induzida por drogas, e as desordens psicogênicas que mimetizam a distonia, condições nas quais os exames tradicionais de neuroimagem costumam ser normais¹.

A USTC em mais de 75% dos pacientes com distonia cervical demonstra hiperecogenicidade do NL^{59,76}. Nas distonias induzidas por drogas ou nas psicogênicas, a hiperecogenicidade do NL geralmente não ocorre¹. A base fisiopatológica da hiperecogenicidade do NL na distonia parece ser semelhante àquela da doença de Wilson - alteração do conteúdo regional de cobre⁴⁰.

Síndrome das pernas inquietas

A SPI tem uma prevalência entre 5% e 15%, caracterizada por uma irresistível necessidade de mover as pernas e, algumas vezes, outras partes do corpo, ocorrendo no repouso e geralmente sendo aliviada pelo movimento. O diagnóstico se baseia na descrição dos sintomas típicos feita pelo paciente. Na SPI idiopática, o exame clínico e neurológico, o exame eletrofisiológico padrão, a TC e a RM não mostram alterações²⁴. A USTC demonstrou hipocogenicidade da SN (i.e. área < 10º percentil da população normal ou < 0,20 cm² para a soma dos dois lados) com uma sensibilidade de 86% e uma especificidade de 84%^{24,27,77}. Contudo, pouco se sabe sobre o valor da USTC no diagnóstico diferencial da SPI. Um estudo sobre a diferenciação de comorbidade de SPI numa coorte de pacientes com polineuropatia não conseguiu demonstrar diferenças significativas entre pacientes com polineuropatia com e sem SPI, embora a hipocogenicidade da SN pareça estar associada à SPI (OR = 22,5; IC:95% 8,9-56,7)²⁵.

Outros transtornos do movimento

Existem apenas relatos isolados sobre a utilidade da USTC em outros transtornos do movimento. Na doença de Huntington, foi demonstrada a hiperecogenicidade do núcleo caudado⁶⁰. Na ataxia espinocerebelar, há relato de aumento do diâmetro transversal do 4º ventrículo e hiperecogenicidade do núcleo denteado⁷⁸. Na ataxia espinocerebelar tipo 3, a hiperecogenicidade da SN foi demonstrada, refletindo a ocorrência de leves sintomas parkinsonianos nessa doença⁷⁸. Contudo, em nenhuma desses casos, a USTC fornece mais informação do que outras técnicas de neuroimagem.

Conclusão

A hiperecogenicidade da SN, vista pela USTC, tem alta acurácia para diferenciar os pacientes com doença de Parkinson idiopática daqueles indivíduos saudáveis ou com tremor essencial. Esse achado, apesar de relevante, é menos consistente em relação à diferenciação entre a DPI e os parkinsonismos atípicos e secundários.

Existem várias questões metodológicas que ainda representam um desafio para os profissionais envolvidos na pesquisa com essa técnica de neuroimagem: necessidade de metodologia padronizada para os exames, consenso dos sistemas de pontuação e estabelecimento dos valores de corte para caracterizar os achados patológicos. A alta prevalência de dados inconclusivos por dificuldade de análise das imagens, discutida por alguns autores

de grandes revisões sistemáticas recentes, salientam esses problemas. As futuras pesquisas deveriam seguir algumas sugestões de padronização do exame e, também, incorporar investigação neuropatológica *post-mortem* ou técnicas adicionais de estudo de disfunção estriatal tais como a SPECT ou a PET. Isso seria fundamental para se estabelecer definitivamente o significado clínico da hiperecogenicidade da substância negra mesencefálica e de outras estruturas identificadas na USTC.

Bibliografia

- 1) Godau J, Berg D. Role of transcranial ultrasound in the diagnosis of movement disorders. *Neuroimag Clin N Am* 2010; 20:87-101.
- 2) Gelb DJ, Oliver E, Gilman S. Diagnostic criteria for Parkinson disease. *Arch Neurol* 1999; 56:33-39.
- 3) Jankovic J. Parkinson's disease: clinical features and diagnosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2008; 79:368-376.
- 4) Tolosa E, Wenning G, Poewe W. The diagnosis of Parkinson's disease. *Lancet Neurol* 2006; 5:75-86.
- 5) Hughes AJ, Daniel SE, Kilford L, Lees AJ. Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinic-pathological study of 100 cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1992; 55:181-184.
- 6) Antonini A. Imaging for early differential diagnosis of parkinsonism. *The Lancet Neurology* 2010; 9:130-131(Editorial).
- 7) Brooks DJ. Assessment of Parkinson's disease with imaging. *Parkinsonism and Related Disorders* 2007; 13:S268-S275.
- 8) Oka H, Yoshioka M, Morita M, Onouchi K, Suzuki M, Ito Y et al. Reduced cardiac 123I-MIBG uptake reflects cardiac sympathetic dysfunction in Lewy body disease. *Neurology* 2007; 69:1460-1465.
- 9) Gaig C, Tolosa E. When does Parkinson's disease begin? *Mov Disord* 2009; 24:S656-S664.
- 10) Tang CC, Poston KL, Eckert T, Feigin A, Frucht S, Gudesblatt M, Dhawan V, Lesser M, Vonsattel JP, Fahn S, Eidelberg D. Differential diagnosis of parkinsonism: a metabolic imaging study using pattern analysis. *Lancet Neurol* 2010; 9:149-158.
- 11) Warmuth-Metz M, Naumann M, Csoti I, Solymosi L. Measurement of the midbrain diameter on routine magnetic resonance imaging: a simple and accurate method of differentiating between Parkinson disease and progressive supranuclear palsy. *Arch Neurol* 2001; 58:1076-1079.
- 12) Brenneis C, Seppi K, Schocke M, Benke T, Wenning GK, Poewe W. Voxel based morphometry reveals a distinct pattern of frontal atrophy in progressive supranuclear palsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004; 75:246-249.
- 13) Gama RL, Távora DFG, Bonfim RC, Silva CE, Bruin VM, Bruin PF. Morphometry MRI in the differential diagnosis of parkinsonian syndromes. *Arq Neuropsiquiatr* 2010; 68:333-338.
- 14) 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.
- 15) Wadia PM, Lang AE. The many faces of córtico-basal degeneration. *Parkinsonism Relat Disord* 2007; 13: S336-340.
- 16) Rojo A, Corbella C. Utilidad de los estudios genéticos y de neuroimagen en el diagnóstico diferencial de la enfermedad de Parkinson. *Rev Neurol* 2009; 48:482-488.
- 17) Vasconcellos LFR, Novis SAP, Moreira DM, Rosso ALZ, Leite ACCB. Neuroimaging in Parkinsonism. A study with magnetic resonance and spectroscopy as tools in the differential diagnosis. *Arq Neuropsiquiatr* 2009; 67:1-6.
- 18) Walter U, Behnke S, Eyding 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; 33:15-25.
- 19) Vlaar AMM, Bouwmans A, Mess WH, Tromp SC, Weber WEJ. Transcranial duplex in the differential diagnosis of parkinsonian syndromes. A systematic review. *J Neurol* 2009; 256:530-538.
- 20) 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.
- 21) 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* 1999a; 53:1026-1031.
- 22) Školoudik D, Walter U. Method and validity of transcranial sonography in movement disorders. *International Review of Neurobiology* 2010; 90:7-34.
- 23) 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; 22:48-54.
- 24) Godau J, Schweitzer KJ, Liepelt I, Gerloff C, Berg D. Substantia nigra hypoechogenicity: Definition and findings in restless legs syndrome. *Mov Disord* 2007; 22:187-192.
- 25) Godau J, Manz A, Wevers AK, Gaenslen A, Berg D. Sonographic substantia nigra hypoechogenicity in polyneuropathy and restless legs syndrome. *Mov Disord* 2009; 24:133-137.
- 26) Kim JY, Kim ST, Jeon SH, Lee WY. Midbrain transcranial sonography in Korean patients with Parkinson's disease. *Mov Disord* 2007; 22:1922-1926.
- 27) Godau J, Wevers AK, Gaenslen A, Di Santo A, Liepelt I, Gasser T, Berg D. Sonographic abnormalities of brainstem structures in restless syndrome. *Sleep Med* 2008; 9:782-789.
- 28) 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.
- 29) Walter U, Wittstock M, Benecke R, Dressler D. Substantia nigra echogenicity is normal in non-extrapyramidal cerebral disorders but increased in Parkinson's disease. *J Neural Transm* 2002; 109:191-196.
- 30) Walter U, Niehaus L, Probst T, Benecke R, Meyer BU, Dressler D. Brain parenchyma sonography discriminates Parkinson's disease and atypical parkinsonian syndromes. *Neurology* 2003; 60:74-77.
- 31) 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; 20:383-385.
- 32) Ressler P, Školoudik D, Hlušík P, Kaňovský P. Hyperechogenicity of the substantia nigra in Parkinson's disease. *J Neuroimaging* 2007; 17:164-167.
- 33) Huang YW, Jeng JS, Tsai CF, Chen LL, Wu RM. Transcranial imaging of substantia nigra hyperechogenicity in a Taiwanese cohort of Parkinson's disease. *Mov Disord* 2007; 22:550-555.
- 34) Kolevski G, Petrov I, Petrova V. Transcranial sonography in the evaluation of Parkinson disease. *J Ultrasound Med* 2007; 26:509-512.

- 35) 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: 1763-1765.
- 36) Walter U, Dressler D, Probst T, Wolters A, Abu-Mugheisib M, Wittstock M, Benecke R. Transcranial brain sonography findings in discriminating between parkinsonism and idiopathic Parkinson's disease. *Arch Neurol* 2007; 64:1635-1640.
- 37) Berg D, Roggendorf W, Schröder U, Klein R, Tatschner T, Benz P, Tucha O, Preier M, Lange KW, Reiners K, Gerlach M, Becker G. Echogenicity of the substantia nigra: association with increased iron content and marker for susceptibility to nigrostriatal injury. *Arch Neurol* 2002; 59:999-1005.
- 38) Zecca L, Berg D, Arzberger T, Ruprecht P, Rausch WD, Musicco M, Tampellini D, Riederer P, Gerlach M, Becker G. In vivo detection of iron and neuromelanin by transcranial sonography: a new approach for early detection of substantia nigra damage. *Mov Disord* 2005; 20:1278-1285.
- 39) Becker G, Berg D, Rausch WD, Lange KW, Riederer P, Reiners K. Increased tissue copper and manganese content in the lentiforme nucleus in primary adult-onset dystonia. *Ann Neurol* 1999; 46:260-263.
- 40) Berg D, Weishaupt A, Francis MJ, Miura N, Yang XL, Goodyer ID, Naumann M, Koltzenburg M, Reiners K, Becker G. Changes of Copper-transporting proteins and ceruloplasmina in the lentiforme nuclei in primary adult-onset dystonia. *Ann Neurol* 2000; 47:827-830.
- 41) Becker G, Berg D. Neuroimaging in basal ganglia disorders: perspectives for transcranial ultrasound. *Mov Disord* 2001; 16:23-32.
- 42) Walter U. Transcranial sonography in brain disorders with trace metal accumulation. *International Review of neurobiology* 2010; 90:167-178.
- 43) Hochstrasser H, Bauer P, Walter U, Behnke S, Spiegel J, Csoti I, Zeiler B, Bornemann A, Pahnke J, Becker G, Riess O, Berg D. Ceruloplasmin gene variations and substantia nigra hyperechogenicity in Parkinson disease. *Neurology* 2004; 63:1912-1917.
- 44) Fearnley JM, Lees AJ. Ageing and Parkinson's disease: substantia nigra regional selectivity. *Brain* 1991; 114:2283-2301.
- 45) Berg D. Marker for a preclinical diagnosis of Parkinson's disease as a basis for neuroprotection. *J Neural Transm Suppl* 2006; 71:123-132.
- 46) Schweitzer KJ, Behnke S, Liepelt I, Wolf B, Grosse C, Godau J, Gaenslen A, Bruessel T, Wendt A, Abel F, Müller A, Gasser T, Berg D. Crossover study discloses a positive family history for Parkinson's disease and male gender as epidemiological risk factors for substantia nigra hyperechogenicity. *J Neural Transm* 2007; 114:1167-1171.
- 47) Ruprecht-Dorfler P, Berg D, Tucha O, Benz P, Meier-Meitingner M, Alders GL, Lange KW, Becker G. Echogenicity of the substantia nigra in relatives of patients with sporadic Parkinson's disease. *Neuroimage* 2003; 18:416-422.
- 48) Sommer U, Hummel T, Cormann K, Mueller A, Frasnelli J, Kropp J, Reichmann H. Detection of presymptomatic Parkinson's disease: combining smell tests, transcranial sonography and SPECT. *Mov Disord* 2004; 19:1196-1202.
- 49) Iwanami M, Miyamoto T, Miyamoto M, Hirata K, Takada E. Relevance of substantia nigra hyperechogenicity and reduced odor identification in idiopathic REM sleep behavior disorder. *Sleep Medicine* 2010; 11:361-365.
- 50) Walter U, Hoepfner J, Prudente-Morrissey L, Horowski S, Herpertz SC, Benecke R. Parkinson's disease-like midbrain sonography abnormalities are frequent in depressive disorders. *Brain* 2007; 130:1799-1807.
- 51) Berg D, Siefker C, Ruprecht-Dorfler P, Becker G. Relationship of substantia nigra echogenicity and motor function in elderly subjects. *Neurology* 2001; 56:13-17.
- 52) Barbosa ER. Manifestaciones premotoras de la enfermedad de Parkinson. *Rev Neurol* 2010; 50:S9-11.
- 53) Behnke S, Double KL, Duma S, Broe GA, Guenther V, Becker G, Halliday GM. Substantia nigra echomorphology in the healthy very old: correlation with motor slowing. *Neuroimage* 2007; 34:1054-1059.
- 54) Liepelt I, Wendt A, Schweitzer KJ, Bjoern W, Godau J, Gaenslen A, Bruessel T, Berg D. Substantia nigra hyperechogenicity assessed by transcranial sonography is related to neuropsychological impairment in the elderly population. *J Neural Transm* 2008; 115:993-999.
- 55) Berg D, Jabs B, Mershdorf 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; 50:463-467.
- 56) Brockmann K, Hagenah J. TCS in monogenic forms of parkinson's disease. *International Review of Neurobiology* 2010; 90:157-163.
- 57) Behnke S, Berg D, Naumann M, Becker G. Differentiation of Parkinson's disease and atypical parkinsonian syndromes by transcranial ultrasound. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005; 76:423-425.
- 58) 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; 46:1527-1531.
- 59) Naumann M, Becker G, Toyka KV, Suppran T, Reiners K. Lenticular nucleus lesion in idiopathic dystonia detected by transcranial sonography. *Neurology* 1996; 47:1284-1290.
- 60) Krogias C, Eyding J, Postert T. Transcranial sonography in Huntington's disease. *International Review of Neurobiology* 2010; 90:238-253.
- 61) Gaenslen A, Unmuth B, Godau J, Liepelt 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; 7:417-424.
- 62) Walter U, Dressler D, Wolters A et al. Sonographic discrimination of corticobasal degeneration vs progressive supranuclear palsy. *Neurology* 2004; 63:504-509.
- 63) Walter U, Dressler D, Wolters A, Wittstock M, Greim B, Benecke R. Sonographic discrimination of dementia with Lewy bodies and Parkinson's disease with dementia. *J Neurol* 2006; 253:448-454.
- 64) Bouwmans AEP, Vlaar AMM, Surlisjes K, Mess WH, Weber WEJ. Transcranial sonography for the discrimination of idiopathic Parkinson's disease from the atypical parkinsonian syndromes. *International Review of Neurobiology* 2010; 90:121-146.
- 65) Walter U, Krolkowski K, Tarnacka B, Benecke R, Czlonkowska A, Dressler D. Sonographic detection of basal ganglia lesions in asymptomatic and symptomatic Wilson disease. *Neurology* 2005; 64:1726-1732.
- 66) Kivi A, Trottenberg T, Kupsch A, Plotkin M, Felix R, Niehaus L. Levodoparesponsive posttraumatic parkinsonism is not associated with changes of echogenicity of the substantia nigra. *Mov Disord* 2005; 20:258-260.

- 67) Venegas-Francke P. Transcranial sonography in the discrimination of Parkinson's disease versus vascular parkinsonism. *International Review of Neurobiology* 2010; 90:147-155.
- 68) Stockner H, Sojer M, Seppi K, Mueller J, Wenning GK, Schmidauer C, Poewe W. Midbrain sonography in patients with essential tremor. *Mov Disord* 2007; 22:414-417.
- 69) Doepp F, Plotkin M, Siegel L, Kivi A, Gruber D, Lobsien E, Kupsch A, Schreiber SJ. Brain parenchyma sonography and ¹²³I-FP-CIT SPECT in Parkinson's disease and essential tremor. *Mov Disord* 2008; 23:405-410.
- 70) Zorzon M, Capus L, Pellegrino A, Cazzato G, Zivadinov R. Familial and environmental risk factors in Parkinson's disease: a case-control study in North-east Italy. *Acta Neurol Scand* 2002; 105:77-82.
- 71) Mijajlovic MD. Transcranial sonography in depression. *International Review of Neurobiology* 2010; 90:259-270.
- 72) Becker G, Becker T, Struck M, Lindner A, Burzer K, Retz W, Bogdahn U, Beckmann H. Reduced echogenicity of brainstem raphe specific to unipolar depression: a transcranial color-coded real-time sonography study. *Biol Psychiatry* 1995; 38:180-184.
- 73) Becker T, Becker G, Seufert J, Hofmann E, Lange KW, Naumann M, Lindner A, Reichmann H, Riederer P, Beckmann H, Reiners K. Parkinson's disease and depression: evidence for an alteration of the basal limbic system detected by transcranial sonography. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1997; 63:590-596.
- 74) Berg D, Supprian T, Hofmann E, Zeiler B, Jager A, Lange KW et al. Depression in Parkinson's disease: brainstem midline alteration on transcranial sonography and magnetic resonance imaging. *J Neurol* 1999; 246:1186-1193.
- 75) Walter U, Dressler D, Wolters A, Wittstock M, Benecke R. Overactive bladder in Parkinson's disease: alteration of brainstem raphe detected by transcranial sonography. *Eur J Neurol* 2006; 13:1291-1297.
- 76) Becker G, Naumann M, Scheubeck M, Hofmann E, Deimling M, Lindner A, Gahn G, Reiners C, Toyka KV, Reiners K. Comparison of transcranial sonography, magnetic resonance imaging, and single photon emission computed tomography findings in idiopathic spasmodic torticollis. *Mov Disord* 1997; 12:79-88.
- 77) Godau J, Sojer M. Transcranial sonography in restless legs syndrome. *International Review of Neurobiology* 2010; 90:199-215.
- 78) Krogias C, Postert T, Eyding J. Transcranial sonography in ataxia. *International Review of neurobiology* 2010; 90:217-235.
- 79) Wang HS, Kuo MF, Huang SC, Chou ML, Hung PC, Lin KL. Transcranial ultrasound diagnosis of intracranial lesions in children with headaches. *Pediatr Neurol* 2002; 26:43-46.
- 80) Berg D. Transcranial ultrasound as a risk marker for Parkinson's disease. *Mov Disord* 2009; 24: S677-S683.
- 81) Berg D, Mäurer M, Warmuth-Metz M, Rieckmann P, Becker G. Ventricular size measurement by transcranial ultrasound correlates with clinical disability and cognitive dysfunction in patients with multiple sclerosis. *Arch Neurol* 2000; 57:1289-1292.
- 82) Walter U, Wagner S, Horowski S, Zettl UK. Transcranial brain sonography findings predict disease progression in multiple sclerosis. *Neurology* 2009; 73:1010-1017.
- 83) Jabs BE, Berg D, Merschorf U, Bartsch AJ, Pfuhlmann B. Differences in substantia nigra echogenicity of nosological subtypes within the schizophrenic spectrum. A preliminary transcranial ultrasound study. *Neuropsychobiology* 2001; 44:183-186.
- 84) Tsai CF, Wu RM, Huang YW, Chen LL, Yip PK, Jeng JS. Transcranial color-coded sonography helps differentiation between idiopathic Parkinson's disease and vascular parkinsonism. *J Neurol* 2007; 254:501-507.
- 85) Schmidauer C, Sojer M, Seppi K, Stockner H, Hög B, Biedermann B, et al. Transcranial ultrasound shows nigral hypoechogenicity in restless legs syndrome. *Ann Neurol* 2005; 58:630-634.
- 86) Krauel K, Hendrik C, Feldhaus HC, Simon A, Rehe C, Glaser M, Fletchner HH, Heinze HJ, Niehaus L. Increased echogenicity of the substantia nigra in children and adolescents with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Biol Psychiatr* 2010; 68:352-358.
- 87) Romanos M, Weise D, Schliesser M, Schecklmann, Löffler J, Warnke A, Gerlach M, Classen J, Mehler-Wex C. Structural abnormality of the substantia nigra in children with attention-deficit hyperactivity disorder. *J Psychiatr Neurosci* 2010; 35:55-58.
- 88) 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.

