

# La sonografía transcraneal, una herramienta útil en el diagnóstico de la enfermedad de Parkinson

Héctor Rubén Martínez-Hernández<sup>1</sup>, Luis Camilo Ríos Castañeda<sup>2</sup>

## RESUMEN

Los avances en el diagnóstico de la enfermedad de Parkinson han permitido un mejor y más temprano reconocimiento de los pacientes que la padecen. La sonografía transcraneal es una herramienta muy útil, de fácil acceso y bajo costo que permite el reconocimiento de una hiperecogenicidad de la sustancia negra en más del 90% de los pacientes; este hallazgo se asocia con la presencia de un incremento en la concentración de hierro y con una disfunción de varias proteínas relacionadas con el metabolismo de este metal. Presentamos una revisión de esta novedosa técnica desde el primer reporte en 1995, y los factores que se han asociado a la hiperecogenicidad.

**Palabras clave:** sonografía transcraneal, sustancia negra, enfermedad de Parkinson, hierro.

## TRANSCRANEO SONOGRAPHY IN THE DIAGNOSIS OF PARKINSON DISEASE

## ABSTRACT

The advances in Parkinson's Disease diagnosis are improving the recognition of cases. The transcranial sonography is a helpful diagnostic tool with a low cost and very good accessibility than shows a *substantia nigra* hyperechogenicity in the midbrain that is present in more than 90% of case. This finding has been associated with an increase of iron concentration and with a dysfunction in proteins related with its metabolism. In this paper we present a review of this technique since the very first report in 1995 and all the factors that were been implicate in the hyperechogenicity.

**Key words:** transcranial sonography, *substantia nigra*, Parkinson's disease, iron.

La enfermedad de Parkinson (EP) es la segunda entidad neurodegenerativa en frecuencia en el mundo, con una etiología multifactorial. Hasta el momento, el diagnóstico se basa principalmente en datos clínicos, la respuesta al tratamiento con L-dopa o a los agonistas de dopamina, sin que existan métodos que puedan identificar a los pacientes en un estadio preclínico o marcadores de su progresión. Con este fin han sido utilizados marcadores genéticos, métodos de imagen y exámenes de laboratorio para tratar de identificar a las poblaciones en riesgo<sup>1</sup>.

### *La sonografía transcraneal y la enfermedad de Parkinson*

La sonografía transcraneal (STC) es una herramienta que, de manera reciente ha permitido mejorar el diagnóstico de la enfermedad al obtener mediciones de la sustancia negra (SN) de pacientes con EP mostrándose como un método confiable y de gran ayuda en la diferenciación de la EP con otros síndromes parkinsonianos<sup>2-4</sup>.

La medición de la sustancia negra de los pacientes con EP a través del uso de STC se describió por primera vez en 1995; por un grupo alemán encabezado por Becker. En este primer reporte; se estudiaron 30 pacientes con diagnóstico de EP, se les

Recibido: 28 enero 2008. Aceptado: 15 febrero 2008.

<sup>1</sup>Subdirección de Neurología, <sup>2</sup>Departamento de Neuroquímica, Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía. Correspondencia: Héctor Rubén Martínez-Hernández. Subdirección de Neurología, Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía. Insurgentes Sur # 3877, Col. La Fama 14209. México D.F.

comparó con sujetos sanos y se encontró en 18 de ellos un aumento del área de la sustancia negra en relación directa con el tiempo de progresión de la enfermedad<sup>2</sup>.

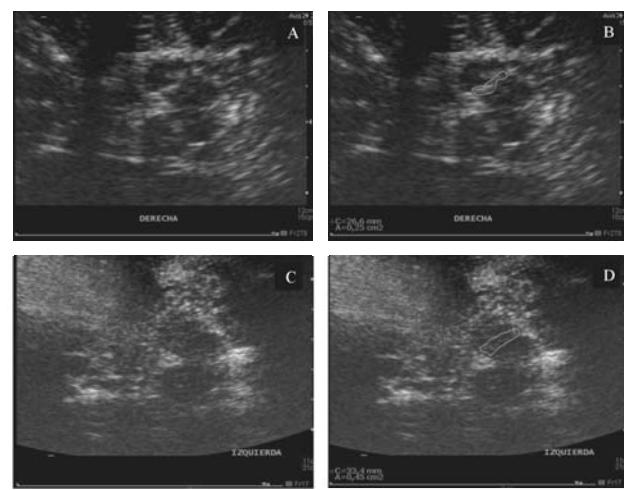
En 1999<sup>3</sup> y 2001<sup>5</sup>, dos de los trabajos realizados en Alemania permitieron el reconocimiento de puntos de corte en la medición de la SN para diferenciar a pacientes de sujetos sanos, como ya se refirió un incremento en la medición mayor a  $.20 \text{ cm}^2$  se encuentra presente en más del 90% de los pacientes con EP. Aquellos con una área mayor se relacionaron con una edad de presentación menor, en aquellos con lateralización de los síntomas del área de la SN contralateral fue mayor, presentaron con frecuencia disquinesias, fenómenos de congelamiento y falta de respuesta al tratamiento.

Este estudio de imagen presenta ventajas en forma comparativa a la TC, RM e inclusive al PET, estudio que ha relacionado una baja captación de L-dopa en núcleos de la base, por el menor costo y mayor especificidad. El aumento en el área de la ecogenicidad de la SN se ha relacionado con dos procesos patológicos quizás involucrados en la etiología de la EP, uno es la acumulación del hierro y el otro la gliosis secundaria al proceso neurodegenerativo, además de la presencia de proteínas asociadas al metabolismo del hierro que se encuentran aún en estudio<sup>2,6-8</sup>.

En el 2002 Walter, et al demostraron que, en comparación con la presencia de otras enfermedades neurológicas, los pacientes con EP tuvieron un incremento en la ecogenicidad de la SN, permitiendo diferenciar a esta entidad<sup>9</sup>.

La STC es de fácil acceso, bajo costo y una técnica reproducible<sup>3,10</sup>. En un estudio donde se cegó al realizador de la técnica con pacientes y controles cubiertos, se mostró una sensibilidad y un valor predictivo positivo (VPP) de 85.7% y una especificidad y un valor predictivo negativo (VPN) de 82.9%, se ha presentado una correlación significativa hasta de 0.825, en análisis inter- e intraobservador dentro de los diferentes estudios que el grupo alemán ha realizado<sup>5,11</sup>, se ha estimado un tiempo de aprendizaje para la realización de esta técnica en promedio a 3 meses<sup>10,12</sup>. En la técnica se utiliza un equipo con un transductor de 2.5 MHz o menor colocándose en una ventana acústica en el hueso temporal con una penetración a 16 cm, un rango dinámico de 45 a 50 dB y una resolución de 0.7 mm. Para identificar inicialmente al mesencéfalo, con forma de mariposa, y después la medición por planimetría de la SN<sup>2,3,13</sup> (figura 1).

En la enfermedad de Parkinson un incremento en la SN se asocia a ciertas características clínicas, los



**Figura 1.** Sonografía transcraneal donde se observa la forma de mariposa del mesencéfalo; para A y B con un incremento en la hiperecogenicidad de la SN en el lado derecho de  $0.25 \text{ cm}^2$  en un paciente con EP. C y D muestran, en un paciente diferente, un mayor incremento para el lado izquierdo de  $0.45 \text{ cm}^2$ .

pacientes con un incremento suelen presentar los síntomas antes que aquellos con una medición menor y suele asociarse con una presentación rígido-acinética (RA) y tienen una progresión más lenta; la medición es mayor contralateralmente a la presentación de los síntomas y cuando la expresión clínica es bilateral la suma de las dos mediciones es mayor que cuando el predominio clínico es unilateral<sup>15,13</sup>. Otras mediciones sonográficas de estructuras en tallo y núcleos de la base pueden ayudar en la predicción de síntomas que complican a esta enfermedad como la depresión (rafe-medio), alteraciones psicóticas (lenticulo) y demencia (diámetro de ventrículos frontales)<sup>12,13</sup>.

Por otro lado, el incremento en la medición no suele relacionarse con la duración, ni con las etapas clínicas como lo evidenció un estudio con 2 mediciones al inicio y a los 5 años en donde no se encontró diferencia entre dos mediciones después de pasado este tiempo, pero sí progresión clínica, concluyendo que el incremento de la SN se relaciona más con un factor de vulnerabilidad ya presente en pacientes con EP que no se modifica con el tiempo<sup>13</sup>. Aunque, en otros reportes, se encontró una correlación negativa entre mediciones con áreas mayores y una progresión más lenta, los sujetos con medición mayor presentaban la enfermedad de forma más precoz pero con una evolución más insidiosa en comparación a sujetos con EP sin incremento en la medición donde la enfermedad inicio después pero con un curso más rápido<sup>14,15</sup>.

Esfuerzos en otros países han corroborado la utilidad de la STC. En la República Checa Ressner, et

a/ comprobaron la presencia de la hiperecogenicidad de la SN en sus pacientes con EP, mostrando una sensibilidad de 87.2% y una especificidad del 94.9%, además de proponer una escala para la ecogenicidad con 5 grados considerando a partir del 3 con hiperecogenicidad<sup>16</sup>.

#### *La STC en sujetos sanos*

En individuos sanos, donde se encontraron un aumento en la ecogenicidad en la SN y en donde se emplearon estudios de RM, PET y pruebas neuropsicológicas se mostró que una población normal cercana al 9% presenta un aumento de la ecogenicidad igual o mayor a  $0.25\text{cm}^2$  en la sustancia negra con una reducción de la captación de  $^{18}\text{F}$  en el PET a nivel del estriado; lo cual mostró de forma indirecta una alteración de la vía dopaminérgica de estos individuos mientras que las mediciones con imágenes de resonancia magnética ponderadas en T2 presentaban zonas hipointensas relacionadas con las áreas detectadas por sonografía. A pesar de que estos hallazgos representan una mayor prevalencia de la que quizás sea la real, la correlación de los cambios observados en los estudios de gabinete sustentan a este método como valioso para la detección de casos previamente a la aparición de síntomas<sup>3</sup>.

En el 2001, se publicó una relación entre la medición del área de sustancia negra con la presentación de síntomas extrapiramidales en sujetos sanos mayores de 60 años. Documentaron una clara asociación en aquellos que presentaban volúmenes por encima de  $0.25\text{cm}^2$  apoyándose con las escalas del UPDRS III y CURS para medir las alteraciones motoras y otras más para determinar la asociación con un deterioro cognoscitivo. No se logró asociar a ningún factor de riesgo pero sí la aparición de síntomas parkinsonianos en una población de riesgo y lo que permitió visualizar la utilidad de la STC como factor predictor para esta enfermedad<sup>17</sup>. De la misma manera este grupo publicó en el 2007, la asociación entre la hiperecogenicidad y síntomas parkinsonianos en adultos de edad avanzada ( $>85$  años) donde se encontró una buena correlación entre la presencia de bradiquinesia, y la presencia de hiperecogenicidad en el 46% de 33 individuos estudiantes<sup>18</sup>.

En niños existe un incremento normal de la ecogenicidad en la SN que desaparece, en la mayoría, después del año de edad, así lo demostró el grupo encabezado por Iova en el 2004, sugiere que el grupo que permanece con el incremento es posible que se asocie a una disfunción de la vía nigroestriada por una disfunción en el metabolismo y depósito del hie-

rro, con lo que podría aumentar su riesgo para EP, el estudio fue transversal utilizando niños de diferentes edades y tendría que corroborarse con un seguimiento prospectivo para confirmar esta observación<sup>19</sup>.

Los parientes de primer grado de pacientes con EP esporádica presentan, hasta en un 50%, un incremento de la SN y disfunción de la vía nigroestriada medida por PET<sup>20</sup> mientras que en pacientes psiquiátricos con uso de neurolépticos un incremento sonográfico de la SN se observó en aquellos que desarrollaron síntomas parkinsonianos y en otro grupo con uso inicial de estos medicamentos el incremento en la medición permitió predecir en cuales aparecerían estos síntomas<sup>21</sup>.

#### *¿Por qué aumenta el área sonográfica de la SN en la EP?*

Un estudio con dos fases en el cual se presentó a un grupo de 10 sujetos sanos a quienes se les realizó sonografía transcraneal y PET  $^{18}\text{F}$  y exámenes para valorar las funciones cognoscitivas y motoras en comparación con controles y en una segunda fase se incluyó el estudio de cerebros *pos mortem* de pacientes diagnosticados con EP realizándose una medición por sonografía del área de la SN y la medición mediante inmunohistoquímica de la concentración de metales en dichas estructuras. En el primer grupo nuevamente se demostró un aumento en la ecogenicidad de la sustancia negra en relación con una disminución de la captación del metabolito en el PET a nivel putaminal y del núcleo caudado sin cambios en el desempeño de los sujetos en pruebas motoras o cognoscitivas, en comparación a los sujetos sin estos hallazgos. En la segunda fase se encontró una relación directa entre la ecogenicidad en la SN con un mayor depósito de hierro, mismo que se midió con técnicas histopatológicas, y en la concentración del metal en la SN, concluyendo que existe una asociación directa entre el depósito de hierro y la ecogenicidad en relación con el tiempo de evolución y sugiriendo una disfunción de la vía dopaminérgica<sup>4</sup>.

De manera reciente se estudió *pos mortem* a sujetos sin EP, aquellos que mostraron un incremento en la medición por STC de la SN se correlacionaron con un incremento en la concentración de hierro y ferritina de la misma SN, además de correlacionarse con una disminución de neuromelanina, proteína neuronal relacionada con el pigmento de la SN y que se pierde junto al proceso neurodegenerativo, demostrándose de esta manera que el hierro juega un papel preponderante en el incremento de la medición de la SN<sup>22-24</sup>.

### *La STC en el diagnóstico diferencial de la EP*

La STC también ha permitido la diferenciación de pacientes con EP idiopática de otras entidades con síntomas parkinsónicos como la parálisis supranuclear progresiva (PSP) y la atrofia de sistemas múltiples con predominio parkinosónico (ASM-P), entidades que fácilmente se confunden durante etapas tempranas, los pacientes con EPI mostraron un incremento en la SN en comparación a estas entidades con un VPP del 100% en un estudio publicado en el 2003<sup>25</sup> y dos años después con un grupo mayor de pacientes se reportó un VVP del 91% y sumando la presencia de hiperecogenicidad en el lenticulo para los pacientes con PSP alcanza el 96%<sup>26</sup>. Recién Walter, *et al* en un estudio más extenso incluyó a 138 pacientes con EP idiopática, 21 con ASM-P y 22 con PSP con la medición de la ecogenicidad de la SN, del lenticulo y el diámetro del tercer ventrículo mostró que la ausencia de la hiperecogenicidad en la SN y del incremento en el lenticulo tiene una sensibilidad del 75% y un VPP del 100% para descartar EP mientras que el incremento del diámetro del tercer ventrículo en mas de 10 mm permite detectar a los pacientes con PSP con un VPP del 89%<sup>26,27</sup>. La utilidad de la STC en el diagnóstico diferencial con otras entidades parkinsónicas también ha sido confirmada en pacientes japoneses<sup>28</sup>.

La STC también permite la diferenciación de pacientes con degeneración cortico-basal y la parálisis supranuclear progresiva. En el primer grupo, al igual que en EP, se encuentra un incremento de la ecogenicidad de la SN en la gran mayoría de los casos mientras que en PSP no se presenta<sup>29</sup>. En la demencia por cuerpos de Lewy se presenta un claro incremento en el área sonográfica de la SN, incluso de mayor tamaño y presencia bilateral que en los pacientes con EP con y sin demencia, ayudando así al diagnóstico temprano de estas entidades. La razón para este incremento tiene una explicación esta entidad es una forma severa del espectro de EP y quizás por ello los hallazgos en STC son más severos también<sup>30</sup>.

La hiperecogenicidad de la SN se encuentra presente en pacientes con parkinsonismo vascular; sin embargo, no con la frecuencia que en la forma idiopática del EP. Un incremento en el área sonográfica se encuentra en el 20% de estos casos comparados con mas del 84% de EP idiopática como lo mostró Tsai en China, en donde además evidencio que las formas de parkinsonismo vascular presentan alteraciones en el Doppler vascular, principalmente el índice de pulsatilidad, que ayudan también en el diagnóstico diferencial

de estas dos entidades<sup>31</sup>.

En el temblor esencial, entidad que se relaciona con una mayor propensión para EP, demostró que un mayor porcentaje de ellos presentan áreas sono-gráficas de la SN más grandes que controles sanos (16 vs 3%) lo cual indica que el mayor riesgo que presentan estos pacientes para desarrollar EP podría sustentarse en la presencia de este factor de vulnerabilidad y su causa<sup>32</sup>.

Walter en el 2007, demostró que hasta un 40% de los pacientes con trastornos depresivos también presentan un incremento en la ecogenicidad de la SN comparándoles con un incremento en el 69% de pacientes con EP y en el 87% de aquellos que presentan estas dos entidades, se encontró también que uno de los pacientes con EP y depresión presentaron una disminución en la ecogenicidad del rafe medio. Ambos hallazgos sugieren la presencia de una disfunción nigroestriada y de la vía serotoninérgica, haciendo posible la detección temprana de sujetos con EP con riesgo de presentar depresión<sup>33</sup>.

### *Hiperecogenicidad de la SN y formas genéticas de EP*

La utilidad de la STC no se restringe al tipo esporádico o idiopático de la enfermedad, las formas genéticas principalmente conocidas también suelen presentar un incremento en la medición de la SN. En 2004; se estudio a pacientes con EP de inicio temprano asociado a la presencia de mutaciones de la *parkina*, se logró demostrar la presencia de un incremento en la medición US de la SN, con mayor área según el grado de mutación, así aquellos homocigotos o heterocigotos compensados mostraron mayores mediciones que los heterocigotos puros, y aquellos con la mutación y captación por PET anormal, independientemente de la falta de signos clínicos, también mostraron un incremento en dicha medición al compararse con aquellos que presentaban la mutación pero con PET normal, lo cual habla de un proceso fisiopatológico común entre la forma esporádica y genética<sup>34</sup>. Un estudio del 2007, demostró un mayor incremento sonográfico en los pacientes con la mutación que en aquellos sin presentarla o en sujetos asintomáticos<sup>35</sup>.

Hochstrasser en el 2004, encontró una serie de polimorfismos en el gen de la ceruloplásmina en pacientes con EP e hiperecogenicidad de la SN<sup>36</sup>. Este hallazgo confirma el papel del hierro en la fisiopatología de la enfermedad y su depósito en la SN. Un año después relaciona a dos de estos polimorfismos D544E y el I63T con modificaciones estructurales que afectan la actividad ferroxidasa de esta proteína y

que podrían contribuir con el depósito del metal<sup>37</sup>.

En pacientes con incremento en la ecogenicidad de la SN se ha demostrado también la presencia de mutaciones en los genes de la *ferritina* ligera y pesada<sup>38</sup> y el hallazgo de 2 polimorfismos en el gen de la hemocromatosis (*HFE*) K92N e I217T en una serie de 278 pacientes con hiperecogenicidad de la SN<sup>39</sup>.

En el 2006, se comparó con esta medición a pacientes con mutaciones de *parkin* y aquellos con distonía respondedora a dopamina, demostrando que en esta última entidad la SN no está incrementada con la utilidad de diferenciar entre estas entidades que en los extremos del espectro clínico son semejantes<sup>40</sup>.

## REFERENCIAS

1. Tolosa E, Wenning G, Poewe W. The diagnosis of Parkinson's disease. *Lancet Neurol* 2006; 5:75-86.
2. Becker G, Seufert J, Bogdahn U, Reichmann H, Reiners K. Degeneration of sustancia negra in chronic Parkinson's disease visualized by transcranial color-coded real-time sonography. *Neurology* 1995; 45(1): 182-4.
3. Berg D, Becker G, Zeiler B, Tucha O, Hofmann E, Benz P, et al. Vulnerability of the nigrostriatal system as detected by transcranial ultrasound. *Neurology* 1999; 53(5):1026-31.
4. Berg D, Roggendorf W, Schröder U, Klein R, Tatschner T, Benz P, et al. Echogenicity of the sustancia negra association with increased iron content and marker for susceptibility to nigrostriatal injury. *Arch Neurol* 2002;59:999-1005.
5. Berg D, Siefker C, Becker G. Echogenicity of the sustancia negra in Parkinson's disease and its relation to clinical findings. *J Neurol* 2001; 248: 684-9.
6. Tanner CM, Aston DA. Epidemiology of Parkinson's disease and akinetic syndromes. *Curr Opin Neurol* 2000; 13: 427-30.
7. Berg D, Gerlach M, Youdim MBH, Double KL, Zecca L, Riederer P, et al. Brain iron pathways and their relevance to Parkinson's disease. *J Neuroch* 2001; 79: 225-36.
8. Behnke S, Berg D, Becker G. Does ultrasound disclose a vulnerability factor for Parkinson's disease?. *J Neurol* 2003 (Suppl 1):1/24-1/27.
9. Walter U, Wittstock M, Benecke R, Dressler D. Sustancia negra echogenicity is normal in non-extrapyramidal cerebral disorders but increased in Parkinson's disease. *J Neural Transm* 2002; 109: 191-6.
10. 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(10): 1763-65.
11. 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;60:74-7.
12. Walter U, Behnke S, Eyding J, Niehaus L, Postert T, Seidel G. Transcranial brain parenchyma sonography in movement disorders: state of the art. *Ultrasound in Med & Biol* 2007; 33(1):15-25.
13. Berg D, Merz B, Reiners K, Naumann M, Becker G. Five-year follow-up study of hyperechogenicity of the sustancia negra in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2005, 20;3:383-5.
14. Schweitzer KJ, Hilker R, Walter U, Burghaus L, Berg D. Sustancia negra hyperechogenicity as a marker of predisposition and slower progression in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2006, 21;1: 94-8.
15. Walter U, Dressler D, Wolters A, Wittstock M, Benecke R. Transcranial brain sonography findings in clinical subgroups of Idiopathic Parkinson's disease. *Mov Disord* 2007;22(1):48-54.
16. Ressner P, Skoloudik D, Hlus P, Kanovsky P. Hyperechogenicity of the Sustancia negra in Parkinson's disease. *J Neuroimaging* 2007;17:164-7.
17. Berg D, Siefker C, Ruprecht-Dörfler P, Becker G. Relationship of the sustancia negra echogenicity and motor function in elderly subjects. *Neurology* 2001; 56:13-7.
18. Behnke S, Double KL, Duma S, Broe GA, Guenther V, Becker G. Sustancia negra echomorphology in the healthy very old: Correlation with motor slowing. *NeuroImage* 2007; 34: 1054-9.
19. Iova A, Garmashov A, Androuchchenko N, Kehler M, Berg D, Becker G. Postnatal decrease in sustancia negra echogenicity. Implications for the pathogenesis of Parkinson's disease. *J Neurol* 2004; 251: 1451-4.
20. Ruprecht-Dörfler P, Berg D, Tucha O, Benz P, Meier-Meitinger M, Alders GL. Echogenicity of the sustancia negra in relatives of patients with sporadic Parkinson's disease. *Neuroimage* 2003; 18:416-22.
21. Berg D, Jabs B, Merschdorf U, Beckmann H, Becker G. Echogenicity of Sustancia negra determined by transcranial ultrasound correlates with severity of parkinsonian symptoms induced by neuroleptic therapy. *Biol Psychiatry* 2001;50: 463-7.
22. Zecca L, Berg D, Arzberger T, Ruprecht P, Rausch WD, Musicco M. *In vivo* detection of iron and neuromelanin by transcranial sonography: a new approach for early detection of substantia nigra damage. *Mov Disord* 2005 20; 10: 1278-85.
23. Berg D. *In vivo* detection of iron and neuromelanin by transcranial sonography – a new approach for early detection of sustancia negra. *J Neural Transm* 2006; 113: 775-80.
24. Berg D. Disturbance of Iron metabolism as a contributing factor to SN hyperechogenicity in Parkinson's disease: Implications for Idiopathic and Monogenetic forms. *Neurochem Res* 2007; Apr 28; [Epub adelantado al impres].
25. 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;60:74-7.
26. Behnke S, Berg D, Nuemann M, Becker G. Differentiation of Parkinson's disease and atypical parkinsonian syndromes by transcranial ultrasound. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005; 76:423-5.
27. Walter U, Dressler D, Probst T, Wolters A, Abu-Mugheisib M, Wittstock M. Transcranial Brain Sonography Findings in Discriminating Between Parkinsonism and Idiopathic Parkinson Disease. *Arch Neurol* 2007; 64(11): 1635-40.
28. Okawa M, Miwa H, Kajimoto Y, Hama K, Morita S, Nakanishi I. Transcranial Sonography of the Sustancia negra in Japanese Patients with Parkinson's Disease or Atypical Parkinsonism: Clinical Potential and Limitations. *Intern Med* 2007;46(18):1527-31. Epub 2007 Sep 14.
29. Walter U, Dressler D, Wolters A, Probst T, Grossmann A, Benecke R. Sonographic discrimination of corticobasal degeneration vs progressive supranuclear palsy. *Neurology* 2004;63:504-9.
30. 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: 448-54.
31. 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: 501-7.
32. Stockner H, Sojer M, Seppi K, Mueller J, Wenning GK, Schmidauer C. Midbrain Sonography in patients with Essential Tremor. *Mov Disord* 2007; 22(3): 414-7.
33. 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; 130:1799-807.
34. Schweitzer KJ, Brüssel T, Leitner P, Krüger R, Bauer P, Woitalla D, et al. Transcranial ultrasound in different monogenetic subtypes of Parkinson's disease. *J Neurol* 2005; 254:613-6.
35. Hagenah JM, König IR, Becker B, Hilker R, Kasten M, Hedrich K. Sustancia negra hyperechogenicity correlates with clinical status and number of Parkin mutated alleles. *J Neurol* 2007; 254(10):1407-13.
36. Hochstrasser H, Bauer P, Walter U, Behnke S, Spiegel J, Csoti I, Zeiler B, et al. Ceruloplasmin gene variations and sustancia negra hyperechogenicity in Parkinson disease. *Neurology* 2004;63:1912-7.
37. Hochstrasser H, Tomiuk J, Walter U, Behnke S, Spiegel J, Krüger R. Functional relevance of ceruloplasmin mutations in Parkinson's disease. *FASEB J* 2005; 19: 1851-3.
38. Felletschin B, Bauer P, Walter U, Behnke S, Spiegel J, Csoti I. Screening for mutations of the ferritin light and heavy genes in Parkinson's disease patients with hyperechogenicity of the sustancia negra. *Neuroscience Letters* 2003; 352: 53-6.
39. Akbas N, Hochstrasser H, Deplazes J, Tomiuk J, Bauer P, Walter U. Screening for mutations of the HFE gene in Parkinson's disease patients with hyperechogenicity of the sustancia negra. *Neuroscience Letters* 2006; 407:16-9.
40. Hagenah JM, Hedrich K, Becker B, Pramstaller PP, Seidel G, Klein C. Distinguishing early-onset PD from dopa-responsive dystonia with transcranial sonography. *Neurology* 2006; 66: 1951-2.