

Transcraniële echografie in de diagnostiek van parkinsonistische syndromen

A.M.M. Vlaar, S.C. Tromp, M.J.P.G. van Kroonenburgh, F.W. Vreeling, W.E.J. Weber en W.H. Mess

Bij de differentiaaldiagnose van parkinsonistische syndromen gaat men voornamelijk uit van de klinische presentatie. Aanvullend onderzoek speelt hierbij tegenwoordig een steeds grotere rol. Eén van de nieuwe technieken in dit kader is de transcraniële echografie van de substantia nigra. Normaal gesproken is het mesencephalon een homogene echoarme structuur, maar bij circa 90% van de patiënten met de ziekte van Parkinson is ter plaatse van de substantia nigra een hyperechogene zone waarneembaar.

In dit artikel worden enkele technische aspecten besproken van transcraniële echografie. Daarna volgt een overzicht van de literatuur over de diagnostische waarde van de bevindingen van transcraniële echografie bij de ziekte van Parkinson, andere parkinsonistische syndromen en bij depressie. Ten slotte worden eigen ervaringen en de toekomstperspectieven van deze techniek behandeld.

(Tijdschr Neurol Neurochir 2006;107:161-7)

Inleiding

Voor het stellen van de diagnose ziekte van Parkinson (ZvP) en de andere parkinsonistische syndromen, zoals vasculair parkinsonisme, multiële systeematrofie (MSA) en progressieve supranucleaire paralyse (PSP) zijn criteria opgesteld, die gebaseerd zijn op klinische gegevens.¹⁻³ In het beginstadium is het echter op puur klinische gronden vrijwel niet mogelijk onderscheid te maken tussen de verschillende parkinsonistische aandoeningen. Hoe langer de klinische follow-up, hoe beter neurologen in staat zijn patiënten met een parkinsonistisch syndroom juist te classificeren. Studies die neuropathologisch onderzoek als gouden standaard nemen, laten zien dat bij 75-98% van de parkinsonpatiënten in het eindstadium van hun ziekte, de juiste diagnose is gesteld. Voor MSA en PSP ligt dit percentage lager.⁴⁻⁷ Het stellen van een vroege en juiste diagnose is van belang voor het zo optimaal mogelijk kunnen begeleiden en behandelen van de patiënt. Dit heeft er toe

geleid dat men gezocht heeft naar aanvullende technieken om de diagnose in een eerder stadium betrouwbaarder te kunnen stellen.

CT en MRI zijn veel toegepaste beeldvormende technieken en kunnen een bijdrage leveren aan het uitwerken van de differentiaaldiagnose. Zo zijn bijvoorbeeld multiële infarcten aan vasculair parkinsonisme gerelateerd en kan een 'normal pressure hydrocephalus' ten grondslag liggen aan een loopstoornis. Naast CT en MRI kan met behulp van SPECT en PET de integriteit van de pre- en postsynaptische dopaminereceptoren in het striatum in beeld worden gebracht. In dit blad werd reeds uitgebreid aandacht besteed aan deze technieken.⁸

Over de precieze diagnostische bijdrage van SPECT en PET aan de differentiatie tussen verschillende parkinsonistische syndromen bestaat, ondanks veel onderzoek, nog steeds discussie. Daarnaast moet rekening worden gehouden met enkele belangrijke aspecten voor de dagelijkse praktijk: medicatie kan

Auteurs: mw. drs. A.M.M. Vlaar, dr. F.W. Vreeling en dr. W.E.J. Weber, afdeling Neurologie, mw. dr. S.C. Tromp, afdeling Neurologie en Klinische Neurofysiologie, dr. M.J.P.G. van Kroonenburgh, afdeling Nucleaire Geneeskunde, en prof. dr. W.H. Mess, afdeling Klinische Neurofysiologie, academisch ziekenhuis Maastricht, Maastricht.

Correspondentie graag richten aan mw. drs. A.M.M. Vlaar, neuroloog in opleiding, afdeling Neurologie, academisch ziekenhuis Maastricht, Postbus 5800, 6202 AZ Maastricht, tel: +31 (0)43 387 51 17, e-mailadres: a.vlaar@neurologie.azm.nl

Belangenconflict: geen gemeld. Financiële vergoeding: geen gemeld.



Figuur 1. Transcraniële echografie wordt verricht door plaatsing van de ultrageluidstransducer over het transtemporale schedelvenster. *Dit figuur is met toestemming gepubliceerd.*

in enkele gevallen interfereren met het onderzoek en dient voortijdig gestaakt te worden, er wordt i.v. radioactiviteit toegediend, en het onderzoek is kostbaar. Andere mogelijkheden voor aanvullende diagnostiek zijn reuktests, neuropsychologische tests en genetisch onderzoek.⁹⁻¹¹ Recentelijk is de transcraniële echografie (TCE) hieraan toegevoegd. Met behulp van deze techniek kunnen veranderingen in de echo-intensiteit van de basale ganglia gevisualiseerd worden.

In deze bijdrage worden de technische aspecten van TCE beschreven en een overzicht van de literatuur over het gebruik van TCE bij de ZvP en parkinsonistische syndromen gegeven. Ten slotte worden enkele eigen resultaten gepresenteerd en de mogelijkheden van TCE in de toekomstige neurologische praktijk besproken.

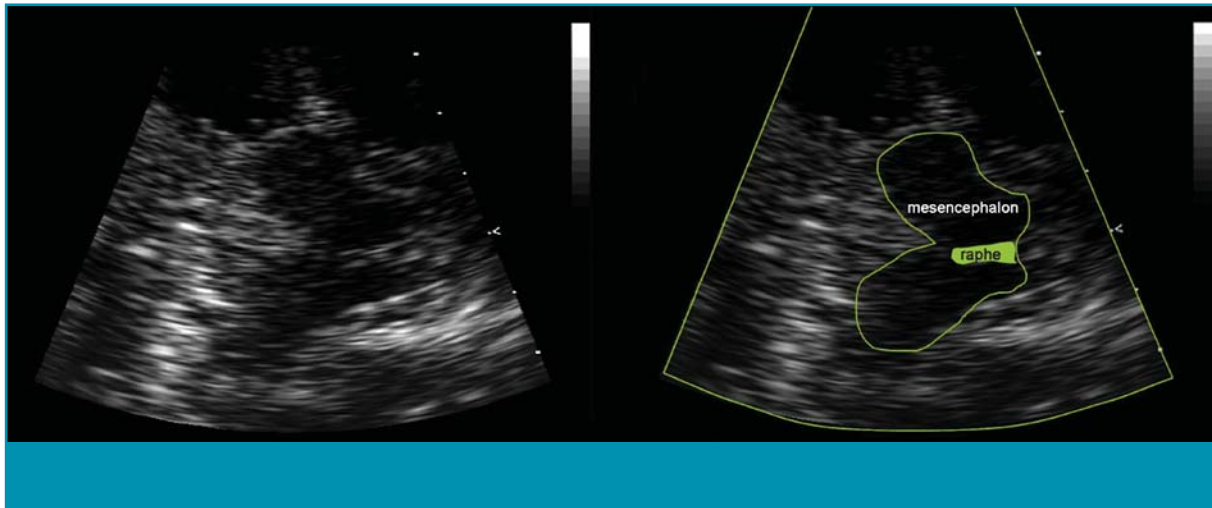
Technische aspecten

TCE is een elegante, niet-invasieve, goedkope en snelle onderzoeksmethode met als meest bekende toepassing het onderzoeken van de intracranieële vaten.^{12,13} Sinds ongeveer 15 jaar wordt TCE ook gebruikt om verschillende andere hersenstructuren, zoals het mesencephalon, in beeld te brengen.¹⁴ De techniek is eenvoudig te leren. Ervaring is echter

nodig om een oordeel te kunnen geven of de te onderzoeken structuur een normaal of afwijkend aspect heeft. TCE wordt verricht door een ultrageluidstransducer voor het oor op het os temporale te plaatsen (zie *Figuur 1*).

Bij de meeste mensen (circa 85%) is het botvenster toegankelijk genoeg om een tweedimensionaal beeld van de intracranieële structuren te verkrijgen. Hiervoor wordt een laagfrequente transducer gebruikt (bijvoorbeeld 2-4 MHz), die ingesteld is op een diepte van circa 12 cm. Het mesencephalon wordt dan zichtbaar als een echoarme, vliedervormige structuur, die omringd is door de basale cisternen die een hogere echo-intensiteit hebben (zie *Figuur 2*). Normaal gesproken is het mesencephalon vrij homogeen. Bij circa 90% van de parkinsonpatiënten is echter beiderzijds, op de plaats van de substantia nigra, een echo-intense zone te zien (zie *Figuur 3*). Neuropathologische studies hebben aangetoond dat de verhoogde echo-intensiteit berust op een toegenomen ijzergehalte in de substantia nigra.^{15,16} De oorzaak van de ijzerstapeling is onbekend.

De echo-intense zone kan op verschillende manieren beoordeeld worden. Zo wordt gebruik gemaakt van een visuele methode: wel of geen verhoogde echo-intensiteit. Daarnaast is er een semi-kwantitatieve



Figuur 2. Op een transcraaniële echografie toont een normale hersenstam zich in het axiale vlak als een homogene echoarme en vliedervormige structuur. De substantia nigra is niet zichtbaar. De raphekernen daarentegen imponeren als een relatief echo-intense structuur in de middellijn.

methode waarbij de echo-intense zone ter plaatse van de substantia nigra handmatig omcirkeld wordt, zodat de oppervlakte berekend kan worden (zie *Figuur 4*, pagina 164). Uit een vergelijking tussen gezonde vrijwilligers en parkinsonpatiënten waarbij de semi-kwantitatieve methode gebruikt werd, bleek dat een oppervlakte $<0,2 \text{ cm}^2$ als normaal, $0,2\text{-}0,25 \text{ cm}^2$ als licht afwijkend en een oppervlakte $>0,25 \text{ cm}^2$ als fors afwijkend kan worden beschouwd.^{15,17} Deze methode werd weliswaar maar door één onderzoeksgroep onderzocht, maar toch is er sprake van een hoge interobserverovereenstemming met een kappa van $0,80\text{-}0,85$.¹⁷⁻¹⁹

Overzicht van de literatuur

Onderzoek naar de diagnostische waarde van TCE bij parkinsonistische aandoeningen is voornamelijk verricht door Duitse onderzoeksgroepen. Deze onderzoeksgroepen toonden aan dat bij ongeveer 90% van de parkinsonpatiënten een verhoogde echo-intensiteit van de substantia nigra gevonden wordt.^{15,17,18,20,21} Bij gezonde individuen of patiënten met een essentiële tremor is deze verhoogde echo-intensiteit in veel minder gevallen aanwezig; bij slechts 9%. Deze gevallen zou men als fout-positief kunnen duiden, maar 60% van de gezonde mensen met een verhoogde echo-intensiteit heeft ook een



Figuur 3. Op een transcraaniële echografie van een parkinsonpatiënt kan ter plaatse van de substantia nigra (SN) een gebied met verhoogde echo-intensiteit herkend worden.



Figuur 4. Door het gebied met verhoogde echo-intensiteit te omcirkelen, kan met transcraniële echografie de oppervlakte kwantitatief worden bepaald.

functioneel verlies in het nigrostriatale dopaminerge systeem hetgeen gedetecteerd werd met (18)F-dopa PET-onderzoek.^{15,17} Andere studies bij familieleden van parkinsonpatiënten, asymptomatische dragers van de parkinegenmutatie en mensen met idiopathische reukstoornissen lieten ook zien dat TCE en PET of SPECT afwijkend kunnen zijn zonder dat de patiënt klachten heeft.²²⁻²⁴ Langdurige follow-upstudies waarin onderzocht wordt of deze patiënten uiteindelijk toch symptomatisch worden, ontbreken nog. Op grond van deze gegevens wordt echter wel vermoed dat een verhoogde echo-intensiteit van de substantia nigra een soort kenmerk is voor de kwetsbaarheid van deze kern voor schade, en dat hiermee presymptomatische detectie van de ZvP mogelijk is. Meerdere studies concludeerden dat er een significante relatie bestaat tussen de mate van echo-intensiteit en de ernst van de motorische symptomen.^{18,20,25} Berg en haar collega's vonden ook dat het gebied met verhoogde echo-intensiteit groter was aan de contralaterale zijde van de meest aangedane lichaamshelft en bij het ontstaan van de ziekte op jongere leeftijd.¹⁸ Er is maar één studie verricht waarin de verandering van de echo-intensiteit van de substantia nigra in de loop van de tijd is onderzocht; gedurende een follow-up van 5 jaar bleef deze constant.²⁶ Volgens de onderzoekers ondersteunen deze gegevens het idee dat een verhoogde echo-intensiteit aangeeft dat de kern kwetsbaar is voor schade, maar dat andere factoren voor een verdere degeneratie en uiteindelijk voor de klinische verschijnselen zorgen.^{19,26}

TCE en differentiatie tussen parkinsonistische syndromen

Andere structuren dan de substantia nigra, zoals de nucleus lentiformis en de thalamus, kunnen door verandering van de insonatiehoek van de transducer, eveneens in beeld worden gebracht. Over de betekenis van een afwijkende echo-intensiteit van deze structuren is nog niet veel bekend.

Walter en collega's vonden bij 24 van de 25 parkinsonpatiënten een verhoogde echo-intensiteit van de substantia nigra (oppervlakte $>0,2 \text{ cm}^2$) versus 2 van de 23 MSA- of PSP-patiënten. De echo-intensiteit van de nucleus lentiformis daarentegen was verhoogd bij 5 van de 22 parkinsonpatiënten en bij 17 van de 22 MSA- of PSP-patiënten.²¹

Behnke en collega's onderzochten een groep van 102 parkinson-, 34 MSA- en 21 PSP-patiënten. Een verhoogde echo-intensiteit van de substantia nigra (oppervlakte $>0,2 \text{ cm}^2$) werd gevonden bij 89% van de parkinson-, 25% van de MSA-, en bij 39% van de PSP-patiënten. De echo-intensiteit van de nucleus lentiformis was echter verhoogd bij 10% van de parkinson-, 72% van de MSA- en bij 72% van de PSP-patiënten.²⁵

Mogelijk vormt de combinatie van een onderzoek naar de echo-intensiteit van de substantia nigra en die van de nucleus lentiformis een diagnostische aanwinst, waarmee de ZvP en andere parkinsonistische syndromen van elkaar kunnen worden onderscheiden. Een verhoogde echo-intensiteit van de substantia nigra en een normale echo-intensiteit van de nucleus lentiformis zouden dus bij de ZvP passen. Als echter de substantia nigra geen en de nucleus lentiformis juist wel een verhoogde echo-intensiteit heeft, is de kans op MSA of PSP groter. Meer onderzoek naar de waarde van deze bevindingen zal nog moeten plaatsvinden.

TCE bij het aantonen van een depressie bij de ZvP

Al in een vroeg stadium van het TCE-gebruik werd aangetoond dat bij depressieve patiënten een verlaagde echo-intensiteit van de raphekernen ten opzichte van het omliggende weefsel kan worden gevonden (zie *Figuur 2*, pagina 163). Over het verschil in echo-intensiteit van de raphekernen bij parkinsonpatiënten met en zonder depressie zijn 2 studies gepubliceerd.

Becker en zijn collega's onderzochten 30 parkinsonpatiënten (waarvan 13 patiënten tevens depressief waren) en 30 gezonde, gematchte controles. Bij 8 van de 13 depressieve parkinsonpatiënten vertoonden

Tabel 1. Resultaten van een pilotstudie waarbij de uitslag van de transcraaniële echografie (TCE) van de substantia nigra vergeleken is met de uitslag van FP-Cit-SPECT.

n=39	FP-Cit-SPECT passend bij de ziekte van Parkinson	FP-Cit-SPECT niet-passend bij de ziekte van Parkinson
TCE passend bij de ziekte van Parkinson	21	1
TCE niet-passend bij de ziekte van Parkinson	11	6

de raphekernen een verlaagde echo-intensiteit, terwijl dit slechts bij 1 van de 17 niet-depressieve parkinsonpatiënten en bij 1 van de 30 gezonde controles werd gevonden.²⁷

Berg en collega's onderzochten 31 parkinsonpatiënten met TCE en MRI. Twintig van deze patiënten hadden een depressie. Elf van hen hadden een fors en 6 een matig verlaagde echo-intensiteit van de raphekernen. Van de patiënten zonder stemmingsstoornis had niemand een fors en 3 een matig verlaagde echo-intensiteit van de raphekernen.²⁸

Waarschijnlijk gaat een depressie bij de ZvP dus gepaard met een verlaging van de echo-intensiteit van de raphekernen. Er is overigens geen relatie gevonden tussen de ernst van de depressie en de mate van verlaagde echo-intensiteit.^{27,28} TCE zou op grond van deze resultaten een bijdrage kunnen leveren aan het diagnosticeren van een depressie bij parkinsonpatiënten. Hieraan lijkt behoefte te bestaan aangezien het vaststellen van een depressie bij parkinsonpatiënten bemoeilijkt wordt door overlappende symptomen van de 2 ziektebeelden, terwijl het wel therapeutische consequenties kan hebben.

Kritische noot

TCE wordt momenteel klinisch niet op brede schaal toegepast, dit ondanks een hoge mate van patiëntvriendelijkheid en - voor zover het op basis van de bestaande literatuur te beoordelen is - betrouwbaarheid in termen van sensitiviteit en specificiteit.²⁹ Hier kunnen verschillende redenen aan ten grondslag liggen.

De tot op heden ruim 20 gepubliceerde studies over de diagnostische waarde van TCE zijn voornamelijk verricht bij patiënten bij wie een diagnose reeds gesteld was. Deze patiëntengroep heeft in de klinische realiteit echter geen aanvullend onderzoek. Verder onderzoek is nodig naar de sensitiviteit en specificiteit van TCE bij patiënten met parkinsonisme bij de wie

de diagnose juist nog niet is gesteld. Hieruit zou moeten blijken in hoeverre TCE voor de klinische praktijk relevant is. Daarnaast zou langdurig follow-uponderzoek moeten uitwijzen, in hoeverre klinisch gezonde personen met een positieve bevinding bij TCE die past bij de ZvP (9%), uiteindelijk symptomatisch zullen worden of als fout-positief moeten worden beschouwd.

Slechts door één onderzoeksgroep is de interobserverbetrouwbaarheid van TCE voor het beoordelen van de echo-intensiteit van de substantia nigra onderzocht. Een voorwaarde voor grootschalige toepassing van TCE is nader onderzoek naar de betrouwbaarheid van deze methode in een multicentrumonderzoek.

Eigen resultaten

Recentelijk is in een pilotstudie de uitslag van TCE van de substantia nigra vergeleken met de uitslag van de FP-Cit-SPECT.³⁰ Vijfenvestig patiënten met een gemiddelde leeftijd van 69 jaar ondergingen naast een FP-Cit-SPECT een TCE. Bij 40 patiënten was de reden voor de SPECT onduidelijkheid over de diagnose, bijvoorbeeld door een twijfelachtige reactie op medicatie. Bij 5 patiënten vond het onderzoek plaats in het kader van screening voor diepe hersenstimulatie.

Eén ervaren echografist die geblindeerd was voor de uitslag van de SPECT, verrichtte de TCE. Eén andere persoon die zowel geblindeerd was voor de klinische gegevens als voor de uitslag van de SPECT, bepaalde de oppervlakte van de echogene zone ter hoogte van de substantia nigra met behulp van de opgeslagen beelden. De resultaten van deze studie zijn te vinden in *Tabel 1*. Bij 6 patiënten (13%) was het botvenster niet toegankelijk genoeg om een uitspraak te kunnen doen over de substantia nigra. Bij 27 van de 39 patiënten waren de resultaten van de TCE en de SPECT met elkaar in overeenstemming. De belangrijkste bevinding is dat van de 22 patiënten met een

Aanwijzingen voor de praktijk

1. Transcraniële echografie lijkt een patiëntvriendelijke diagnostische test om de ziekte van Parkinson te diagnosticeren, mogelijk zelfs presymptomatisch.
2. Het beoordelen van de echo-intensiteit van andere structuren dan de substantia nigra kan ook een diagnostische bijdrage leveren. Het onderzoeken van de nucleus lentiformis lijkt zinvol bij het differentiëren tussen de ziekte van Parkinson en atypische parkinsonistische syndromen; het onderzoeken van de raphekernen bij het vaststellen van een depressie.
3. De huidige onderzoeken naar de waarde van de transcraniële echografie zijn vrijwel alleen verricht bij patiënten met een reeds bekende klinische diagnose. Nader onderzoek naar de betrouwbaarheid van de techniek in prospectieve studies met patiënten bij wie het klinische beeld nog onduidelijk is, zijn nodig om de diagnostische bijdrage van de transcraniële echografie in de praktijk te bepalen.

verhoogde echo-intensiteit van de substantia nigra, er 21 ook een SPECT-uitslag hadden die past bij de ZvP. De positief voorspellende waarde van de TCE is hiermee 95%. Deze positief voorspellende waarde is even hoog als een echogene zone van >0,2 of >0,25 cm² als afwijkend wordt beschouwd. De negatief voorspellende waarde van de TCE is echter laag (35%). Het advies naar aanleiding van de conclusie van deze pilotstudie is dat, indien de TCE een verhoogde echo-intensiteit van de substantia nigra laat zien, de uitslag van de FP-Cit-SPECT vrij nauwkeurig voorspeld kan worden, en dus weinig informatie toevoegt. De FP-Cit-SPECT zou dan zelfs achterwege kunnen blijven, wat in deze populatie een vermindering van het aantal SPECT's met 48% (22/45) zou betekenen. Op dit moment vindt nader onderzoek plaats, waarbij de klinische diagnose aan het eind van een follow-upperiode wordt meegenomen.

Toekomstperspectieven en conclusie

TCE is een relatief nieuwe diagnostische methode die in het kader van de ZvP gebruikt wordt. In vergelijking met SPECT kent TCE een hoge mate van patiëntvriendelijkheid en is duidelijk minder kostbaar. Daardoor zou TCE veel eerder toegepast kunnen worden en een rol kunnen spelen bij (grootschalige) presymptomatische detectie, indien de noodzaak hiervoor ontstaat door de ontwikkeling van neuroprotectiva.

Voordat een eventuele implementatie van TCE in de reguliere diagnostiek plaatsvindt, zal eerst nader onderzoek verricht moeten worden naar de betrouwbaarheid van TCE voor het stellen van de diagnose

ZvP bij patiënten met parkinsonisme, bij wie de diagnose nog niet duidelijk is. Verder onderzoek zal ook moeten uitwijzen in hoeverre TCE voor de diagnostiek van depressies bij parkinsonpatiënten klinisch relevant is. Een heel ander toepassingsgebied is het voorspellen of iemand parkinsonisme ontwikkelt bij antipsychoticagebruik.³¹

Het is zinvol om aandacht te besteden aan methodologische aspecten, omdat TCE in het kader van de ZvP nog in de kinderschoenen staat. Zo zou het met het oog op de reproduceerbaarheid en toepassing in de praktijk zinvol zijn om kwantitatieve en objectievere criteria voor de mate van echo-intensiteit te definiëren, die vervolgens op brede schaal toegepast zouden moeten worden.

Referenties

1. Litvan I, Agid Y, Jankovic J, Goetz C, Brandel JP, Lai EC, et al. Accuracy of clinical criteria for the diagnosis of progressive supranuclear palsy (Steele-Richardson-Olszewski syndrome). *Neurology* 1996;46:922-30.
2. Gilman S, Low PA, Quinn N, Albanese A, Ben-Shlomo Y, Fowler CJ, et al. Consensus statement on the diagnosis of multiple system atrophy. *J Neurol Sci* 1999;163:94-8.
3. Wolters EC, Van Laar T. *Bewegingsstoornissen*. Amsterdam: VU Uitgeverij; 2002.
4. Hughes AJ, Ben-Shlomo Y, Daniel SE, Lees AJ. What features improve the accuracy of clinical diagnosis in Parkinson's disease: a clinicopathologic study. 1992. *Neurology* 2001;57(10 Suppl 3):S34-8.
5. Watanabe H, Saito Y, Terao S, Ando T, Kachi T, Mukai E, et al. Progression and prognosis in multiple system atrophy: an analysis of 230 Japanese patients. *Brain* 2002;125:1070-83.

6. Hughes AJ, Daniel SE, Kilford L, Lees AJ. Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinico-pathological study of 100 cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1992;55:181-4.
7. Rajput AH, Rozdilsky B, Rajput A. Accuracy of clinical diagnosis in parkinsonism--a prospective study. *Can J Neurol Sci* 1991;18:275-8.
8. Bohnen NI. Toepassingen van PET en SPECT in de neurologische praktijk. *Tijdschr Neurol Neurochir* 2003;104:339-46.
9. Ponsen MM, Stoffers D, Booij J, Van Eck-Smit BL, Wolters EC, Berendse HW. Idiopathic hyposmia as a preclinical sign of Parkinson's disease. *Ann Neurol* 2004;56:173-81.
10. Dujardin K, Duhamel A, Becquet E, Grunberg C, Defebvre L, Destee A. Neuropsychological abnormalities in first degree relatives of patients with familial Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999;67:323-8.
11. Storch A, Hofer A, Kruger R, Schulz JB, Winkler J, Gerlach M. New developments in diagnosis and treatment of Parkinson's disease--from basic science to clinical applications. *J Neurol* 2004;251(Suppl 6):33-8.
12. Aaslid R, Markwalder TM, Nornes H. Noninvasive transcranial Doppler ultrasound recording of flow velocity in basal cerebral arteries. *J Neurosurg* 1982;57:769-74.
13. Mess WH, Daffertshofer M. Transcranial duplex: a method and its applications part I: basics, middle cerebral artery, stenosis, patent foramen ovale, and M. Parkinson. In *nvknf.nl*, <http://www.nvknf.nl> 2004 (15 juli 2006)
14. Schoning M, Grunert D, Stier B. [Transcranial duplex sonography through intact bone: a new diagnostic procedure]. *Ultraschall Med* 1989;10:66-71.
15. Berg D, Roggendorf W, Schroder U, Klein R, Tatschner T, Benz P, et al. Echogenicity of the substantia nigra: association with increased iron content and marker for susceptibility to nigrostriatal injury. *Arch Neurol* 2002;59:999-1005.
16. Berg D, Grote C, Rausch WD, Maurer M, Wesemann W, Riederer P, et al. Iron accumulation in the substantia nigra in rats visualized by ultrasound. *Ultrasound Med Biol* 1999;25:901-4.
17. Berg D, Becker G, Zeiler B, Tucha O, Hofmann E, Preier M, et al. Vulnerability of the nigrostriatal system as detected by transcranial ultrasound. *Neurology* 1999;53:1026-31.
18. Berg D, Siefker C, Becker G. Echogenicity of the substantia nigra in Parkinson's disease and its relation to clinical findings. *J Neurol* 2001;248:684-9.
19. Schweitzer KJ, Hilker R, Walter U, Burghaus L, Berg D. Substantia nigra hyperechogenicity as a marker of predisposition and slower progression in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2006;21:94-8.
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;45:182-4.
21. 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.
22. Sommer U, Hummel T, Cormann K, Mueller A, Frasnelli J, Kropp J, et al. Detection of presymptomatic Parkinson's disease: combining smell tests, transcranial sonography, and SPECT. *Mov Disord* 2004;19:1196-202.
23. Ruprecht-Dorfler P, Berg D, Tucha O, Benz P, Meier-Meitingner M, Alders GL, et al. Echogenicity of the substantia nigra in relatives of patients with sporadic Parkinson's disease. *Neuroimage* 2003;18:416-22.
24. Walter U, Klein C, Hilker R, Benecke R, Pramstaller PP, Dressler D. Brain parenchyma sonography detects preclinical parkinsonism. *Mov Disord* 2004;19:1445-9.
25. 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;76:423-5.
26. 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* 2004;20:383-5.
27. Becker T, Becker G, Seufert J, Hofmann E, Lange KW, Naumann M, et al. Parkinson's disease and depression: evidence for an alteration of the basal limbic system detected by transcranial sonography. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1997;63:590-6.
28. 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;246:1186-93.
29. Berg D, Constantinescu R, Ravina B. Controversy. Should Transcranial Sonography be used for the diagnosis of parkinson's disease? *Moving along* 2006;7. Fall 2005/ winter 2006:8-11.
30. Tromp SC, Vlaar AM, Weber WE, Mess WH. Can ultrasonography of the substantia nigra replace FP-CIT-SPECT? (abstract). *Parkinsonism Relat Disord* 2005;11(Suppl 2):221.
31. Berg D, Jabs B, Merschorf 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;50:463-7.

Ontvangen 16 januari 2006, geaccepteerd 3 april 2006.