

Ultrasonograficzny obraz struktur mózgu u pacjentów z depresją w zaburzeniach ruchowych

Ultrasonography of brain structures in patients with depression in movement disorders

KATARZYNA JACHIŃSKA, GRZEGORZ WITKOWSKI

I Klinika Neurologiczna, Instytut Psychiatrii i Neurologii w Warszawie

Depresja jest częstym pozaruchowym objawem choroby Parkinsona i choroby Huntingtona. Współwystępowanie depresji znamienne obniża jakość życia pacjentów z tymi schorzeniami. Ultrasonografia przezczaszkowa pozwala między innymi dokonać oceny echogeniczności jąder podkorowych. Z tego powodu metoda ta jest coraz szerzej stosowana w diagnostyce różnicowej chorób neurodegeneracyjnych. U chorych z pierwotnymi zespołami depresyjnymi, jak również u osób z depresją w przebiegu chorób neurodegeneracyjnych znamienne często stwierdza się nieprawidłową, obniżoną echogeniczność jąder szwu. Ograniczone dane literaturowe wskazują na współwystępowanie obniżonej echogeniczności jąder szwu i depresji także u pacjentów z chorobą Huntingtona. Jest możliwe, że stwierdzenie obniżonej echogeniczności jąder szwu u pacjentów z chorobą Huntingtona bez zaburzeń afektywnych może być istotnym predyktorem wystąpienia depresji w przyszłości.

Słowa kluczowe: obraz ultrasonograficzny, struktury mózgu, depresja, zaburzenia ruchowe

Depression is a frequent extramotor symptom of Parkinson and Huntington diseases. The presence of depression significantly reduces the quality of life of patients with these movement disorders. Transcranial ultrasonography allows to assess basal ganglia echogenicity and is increasingly used in differential diagnostics of movement disorders. Abnormal, reduced echogenicity of midbrain raphe nuclei is a frequent finding in patients with primary depressive episodes as well as with depression in the course of neurodegenerative diseases. Limited data suggest the coexistence of hypoechogenic raphe nuclei and depression also in patients with Huntington Disease. It is likely that the reduced raphe echogenicity in HD patients without present affective disturbances can be a predictor of depression occurrence in the future.

Key words: ultrasound image, structure of brain, depression, movement disorders

© Hygeia Public Health 2013, 48(4): 390-395

www.h-ph.pl

Nadesłano: 26.11.2013

Zakwalifikowano do druku: 28.11.2013

Adres do korespondencji / Address for correspondence

Dr Katarzyna Jachińska

I Klinika Neurologiczna Instytutu Psychiatrii i Neurologii

ul. Sobieskiego 9, 02-956 Warszawa

tel. 22 45 82 548, fax 22 45 82 566, e-mail: ka-jach@wp.pl

Wykaz skrótów

PD – *Parkinson's Disease* – Choroba Parkinsona

HD – *Huntington's Disease* – Choroba Huntingtona

CAG – nukleotydy: cytozyna, adenina, guanina

TCS – *Transcranial Ultrasonography* – ultrasonografia przezczaszkowa

TFC – *Total Functional Capacity* – kwestionariusz oceny wydolności funkcjonalnej

SN – *Substantia Nigra* – istota czarna

CT – *Computerized Tomography* – tomografia komputerowa

MRI – *Magnetic Resonance Imaging* – Obrazowanie magnetycznego rezonansu jądrowego

USG – badanie ultrasonograficzne

FDG-PET – pozytronowa tomografia emisyjna z zastosowaniem fluorodezoksyglukozy

Depresja jako objaw chorób neurodegeneracyjnych

W chorobach przebiegających z zaburzeniami ruchowymi (movement disorders) objawem motorycznym często towarzyszą zaburzenia psychiatryczne, np. depresja. Występowanie depresji opisywane jest u znamienego odsetka pacjentów z chorobą Parkinsona, chorobą Huntingtona, chorobą Wilsona (20-30%), atypowymi zespołami parkinsonowskimi (np. zaniemienem wieloukładowym) [1]. W wielu publikacjach podkreśla się trudność oceny rozpowszechnienia depresji w chorobach neurodegeneracyjnych, co może wynikać z błędów metodologicznych oraz nieprawidłowej analizy wyników (np. stosowanie różnych skal w ocenie depresji). Jak wiadomo, wystąpienie depresji jest związane z czynnikami biologicznymi, społecznymi, oraz psychologicznymi. Szczególnie w schorzeniach

neurozwyrodnieniowych, będących przewlekłymi chorobami, lekarz zawsze powinien uwzględnić ryzyko wystąpienia zespołu depresyjnego.

Choroba Parkinsona (*Parkinson's Disease* – PD) jest jedną z najczęstszych chorób wieku podeszłego. Charakteryzuje się przewlekłym procesem neurodegeneracyjnym prowadzącym do stopniowo postępującej niesprawności ruchowej. Do głównych symptomów choroby należą: drżenie spoczynkowe (najczęściej kończyn górnych typu „kręcenia pigułek”), bradykinezja i zaburzone odruchy posturalne. Już w pierwszych opisach choroby Parkinsona doszukiwano się związku tej choroby z depresją. Epidemiologia zaburzeń afektywnych w PD wskazuje na rozrzut rzędu 30-40% [2]. Są one najczęstszym zaburzeniem psychicznym w tej chorobie. Częstość występowania dużego epizodu depresji w PD szacowana jest na ok. 20% [3].

Choroba Huntingtona (*Huntington's Disease* – HD) jest schorzeniem dziedzicznym się w sposób autosomalnie dominujący, którego objawy najczęściej pojawiają się pomiędzy 30-50. rokiem życia. W pełnoobjawowym obrazie klinicznym HD występują objawy ruchowe, do których zaliczamy ruchy płasawicze, dystonię, w późniejszych stadiach choroby dyzartię, dysfagię, sztywność mięśniową. Do objawów psychiatrycznych należą drażliwość, depresja, apatia, zaburzenia obsesyjno-kompulsyjne, persewacje, oraz – dużo rzadziej – zaburzenia psychotyczne. Zaburzenia nastroju mogą na wiele lat wyprzedzić pojawienie się objawów ruchowych. Częstość występowania depresji u osób z HD ocenia się na 30-70%. U około 30-50% pacjentów występują epizody dużej depresji, u 5-10% – hipomania i zaburzenia dystymiczne [4]. U chorych z HD w wieku 50-70 lat częstość podejmowanych prób samobójczych jest ok. 8-krotnie wyższa w porównaniu do populacji ogólnej [5]. Nie wykazano związku pomiędzy liczbą powtórzeń CAG a nasileniem objawów depresji [6]. Przyczyny zaburzeń psychiatrycznych są złożone i należą do nich zarówno procesy neurodegeneracyjne w przebiegu choroby (uszkodzenia jądra soczewkowatego i ogoniastego oraz dysfunkcja szlaków czołowo-podstawnych) jak i uwarunkowania społeczne (depresja reaktywna).

W obu wyżej wspomnianych schorzeniach występowanie depresji znamienne obniża jakość życia i przyczynia się do szybszej progresji objawów ruchowych.

Diagnostyka depresji w zaburzeniach neurozwyrodnieniowych

Rozpoznanie depresji nadal jest rozpoznaniem klinicznym. Diagnozowana jest na podstawie zebranego wywiadu oraz objawów klinicznych. Na objawy depresji składają się zarówno zaburzenia psychiatryczne, jak i somatyczne. Rozpoznanie depresji

w PD bywa trudne ze względu na współwystępowanie cech otępienia i zaburzeń ruchowych (bradykinezji, sztywności) utrudniających właściwą ocenę nasilenia zaburzeń afektu. Dlatego, nawet przy użyciu rekomendowanych skal, takich jak kwestionariusze Hamiltona i Becka, stopień nasilenia depresji u pacjentów z PD może zostać niewłaściwie określony.

Do czynników ryzyka depresji w PD zalicza się: młody wiek zachorowania na PD, nasilenie niesprawności ruchowej, nasilenie zaburzeń funkcji poznawczych, obecność objawów psychotycznych, wysokie dawki lewodopy, wywiad rodzinny w kierunku PD. Do tych czynników dołączają się również te, które podwyższają ryzyko zachorowania na depresję w populacji ogólnej jak: płeć żeńska, starszy wiek, rodzinny wywiad w kierunku depresji, choroby somatyczne. W kilku doniesieniach wykazano, że czynnikiem specyficznym dla rozwoju depresji w PD jest prawostronny początek objawów [7-9].

U pacjentów z HD zaburzenia depresyjne mają charakter nawracających epizodów z współwystępującymi objawami, takimi jak: dysforia, pobudzenie psychoruchowe, drażliwość, zaburzenia lękowe i obsesyjno-kompulsyjne. Zaburzenia depresyjne znamienne częściej występują we wcześniejszych stadiach zaawansowania choroby (I i II stadium wg TFC) [10].

Ultrasonografia przezczaszkowa w diagnostyce chorób neurozwyrodnieniowych

Przez wiele lat badanie ultrasonograficzne nie znajdowało zastosowania w diagnostyce ośrodkowego układu nerwowego, ze względu na brak możliwości penetracji fal ultradźwiękowych przez kości czaszki. Aktualnie dostępne aparaty ultrasonograficzne umożliwiają diagnostykę struktur wewnątrzczaszkowych przez tzw. „okna kostne”. Sonda aparatu przykładana jest do miejsc, w których grubość tkanki kostnej jest niewielka, na przykład w obrębie łuski kości skroniowej (skroniowe okna kostne). Stosowane są sondy sektorowe o częstotliwości 2-2,5 MHz o małym polu powierzchni emisyjno-odbiorczej. U ok. 5-10% pacjentów zbyt gruba łuska kości skroniowej uniemożliwia ultrasonograficzną ocenę struktur wewnątrzczaszkowych.

Badaniem ultrasonografii przezczaszkowej z wykorzystaniem skroniowego okna kostnego uzyskuje się obrazy mózgowia w płaszczyźnie osiowej na wysokości pnia mózgu. Kolejne przekroje uzyskuje się manipulując nachyleniem sondy ultradźwiękowej aż do kąta 30 stopni.

Na przekroju osiowym na wysokości pnia mózgu można uwidocznąć hipoechogeniczny kształt śródmózgowia, zarysem podobny do motyla (ryc. 1). Do

przodu od śródmózgowia widoczny jest zbiornik podstawy, a od tyłu zbiornik okalający. Na tej wysokości obecne są również naczynia mózgu. U osób z dobrze przeziernym oknem kostnym dodatkowo można uwidocznic jądro czerwienne, oraz jądra szwu. U osób ze słabo przeziernym oknem kostnym uzyskuje się jedynie jednolite echogeniczny obraz bez możliwości zróżnicowania jakichkolwiek struktur. Zazwyczaj badanie rozpoczyna się od identyfikacji śródmózgowia i pnia mózgu w płaszczyźnie osiowej. Wodociąg mózgu oraz jądro czerwienne identyfikowane są jako hiperechogeniczne struktury. Echogeniczność jest oceniana w stosunku do przylegających struktur poddanych badaniu w tym samym czasie. Istota czarna (*substantia nigra*, SN, ryc. 2) definiowana jest jako hiperechogeniczna, gdy jej pomiary są większe niż zakres norm określony w grupie kontrolnej.

Ultrasonografia przezczaszkowa (*transcranial sonography*, TCS) może być czułym oraz pewnym badaniem w wykrywaniu zmian w obrębie zwojów podstawy oraz struktur śródmózgowia. Zakres rutynowej oceny obejmuje zbadanie echogeniczności takich struktur jak pień mózgu, jądra podkorowe (istota czarna, jądro soczewkowate), oraz określenie stopnia poszerzenia komory trzeciej i komór bocznych. Przy pomocy TCS można także wykryć krwawienia wewnątrzmożgowe i wewnątrzkomorowe oraz ich źródło [11]. Czułość tej metody w identyfikacji krwotoków domożgowych jest jednak niska w porównaniu do CT i MRI [12]. Nowotwory mózgu w badaniu TCS uwidaczniają się jako hiperechogeniczne zmiany na tle hipoechogenicznej tkanki nerwowej [13, 14]. Przezczaszkowe badanie ultrasonograficzne służy także do oceny przepływu w naczyniach mózgowych.

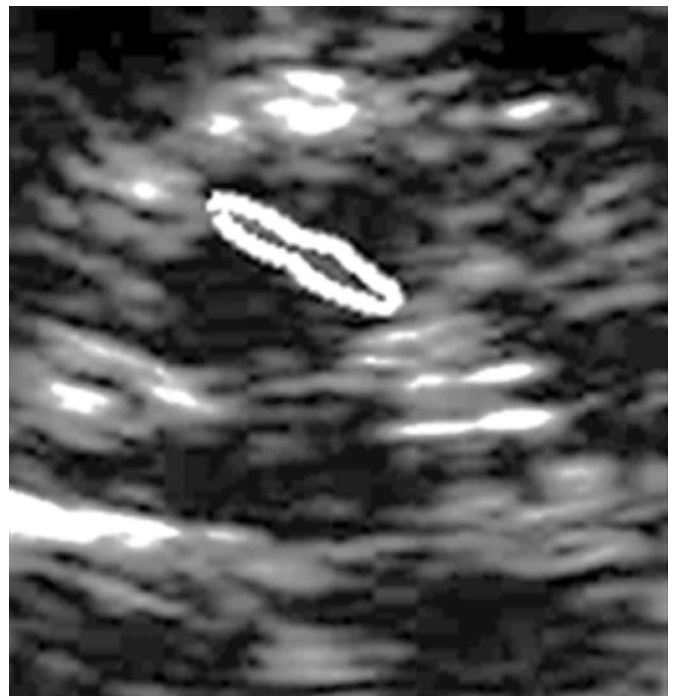
Po raz pierwszy wyniki badań metodą przezczaszkową zostały opublikowane pod koniec lat 80. XX w. Od tego czasu TCS zyskała coraz większą popularność w ocenie struktur pnia mózgu w zaburzeniach ruchowych.

Wielu autorów sugeruje, że TCS może być pomocnym badaniem w diagnostyce różnicowej zespołów parkinsonowskich. Pierwsza publikacja dotycząca zastosowania TCS w diagnostyce PD pochodzi z 1995 r. W badaniu tym, przeprowadzonym z udziałem 30 chorych, u większości osób wykazano hiperechogeniczność istoty czarnej w porównaniu do grupy kontrolnej [15]. Kolejne badania przeprowadzone z udziałem większej grupy pacjentów z PD wykazały u ponad 90% osób wzmózoną intensywność sygnału ultradźwiękowego SN [16]. Częściej zwiększona echogeniczność SN stwierdzana była po stronie przeciwnej do objawów klinicznych. Wydaje się, że zwiększenie intensywności sygnału ultradźwiękowego (hiperechogeniczność) istoty czarnej SN może być istotnym markerem PD także we wczesnych etapach



Ryc. 1. Przekrój przez śródmózgowie w obrazowaniu przezczaszkowej ultrasonografii

Fig. 1. Midbrain cross-section in transcranial ultrasonography



Ryc. 2. Pomiar pola powierzchni echogeniczności SN (0,27 cm²)

Fig. 2. Measurement of echogenicity surface area SN (0.27 cm²)

choroby, gdy objawy kliniczne nie są jeszcze bardzo nasilone, lub mają niespecyficzny charakter [17]. Wykazano również, że ani pole powierzchni ani stopień wzmózenia echogeniczności SN nie koreluje ze stopniem zaawansowania choroby. Ponadto parametry te nie ulegają zmianie w trakcie jej przebiegu. Dlatego też TCS jest przydatnym diagnostycznym narzędziem wspierającym kliniczne rozpoznanie PD, ale nie po-

zwala śledzić progresji choroby [18]. U pacjentów z genetyczną postacią PD w licznych badaniach również wykazano hiperechogeniczność SN [19].

Ultrasonografia przezczaszkowa w diagnostyce depresji endogennej

Becker i wsp. w doniesieniach z 1994 i 1995 roku po raz pierwszy zwrócili uwagę na wysoką częstość występowania obniżonej echogeniczności jąder szwu u pacjentów z depresją endogenną (*Major Depression*) w porównaniu do zdrowych osób z grupy kontrolnej [14, 15]. Podobnej zależności nie zaobserwowano w odniesieniu do pacjentów z chorobą afektywną dwubiegunową, w których echogeniczność jąder szwu pozostawała prawidłowa, niezależnie od fazy choroby (epizod depresji lub manii). Nie stwierdzono ponadto istotnego związku pomiędzy stopniem redukcji echogeniczności jąder szwu a czasem trwania, nasileniem, farmakoterapią depresji, wiekiem i płcią pacjentów. Nieprawidłowy wynik badania ultrasonograficznego uznano raczej za marker jednostki chorobowej, o potencjalnej przydatności w diagnostyce różnicowej zespołów depresyjnych. W kolejnych latach poprawa rozdzielczości aparatów USG przyczyniła się do zwiększenia dokładności przezczaszkowych badań ultrasonograficznych, a wyniki Beckera i wsp. potwierdzone zostały przez wiele niezależnych grup badaczy. Wysoką częstość zaburzeń echogeniczności jąder szwu (50-70%) stwierdzono u pacjentów z pojedynczym epizodem depresyjnym w wywiadzie (MDDs – *Major Depressive Disorder single episode*), u osób z nawracającą depresją (MDDr – *Major Depressive Disorder with recurrent episodes*), oraz co interesujące – u osób z zaburzeniami adaptacyjnymi, przebiegającymi z obniżeniem nastroju (ADDM – *Adjustment Disorder with Depressed Mood*). Podobne nieprawidłowości opisano u około 8% zdrowych osób tworzących grupy kontrolne [20, 21]. Szczególnie interesujący okazał się również związek pomiędzy nieprawidłowym wynikiem badania USG a dobrą odpowiedzią na leczenie inhibitorami zwrotnego wychwytu serotoniny (SSRI) [22]. Prowadzone w ostatnich latach badania z udziałem pacjentów z chorobami neurodegeneracyjnymi z towarzyszącą depresją wykazały wysoką częstość występowania obniżonej echogeniczności jąder szwu także w tej grupie chorych. Zależność pomiędzy depresją a nieprawidłowym obrazem jąder szwu opisano w odniesieniu do pacjentów z chorobą Parkinsona [23], Wilsona [24] i ostatnio – chorobą Huntingtona. Prawidłowa echogeniczność struktur śródmózgowia wykazana została natomiast u osób z depresją w przebiegu stwardnienia rozsianego [25].

Znamienne korelacje pomiędzy wynikami badania ultrasonograficznego a stanem klinicznym pacjentów przyczyniły się do poszukiwania podob-

nych nieprawidłowości także w innych badaniach neuroobrazowych, oraz do spekulacji na temat patofizjologicznego podłoża zaburzeń depresyjnych. Becker i wsp. (2001) oraz Supprian i wsp. (2004) wykazali dyskretne nieprawidłowości pod postacią wydłużenia czasu relaksacji T2 w badaniach MRI w obrębie jąder szwu pacjentów z depresją [26, 27]. Jądra szwu są podstawowym źródłem serotoniny w mózgowiu. Według tzw. hipotezy serotoninowej istnieje ścisła korelacja pomiędzy niedoborem endogennej serotoniny a występowaniem objawów depresji. Skuteczne leki przeciwdepresyjne zwiększają stężenie serotoniny w szczelinie synaptycznej. Zaburzenia zarówno echogeniczności, jak i intensywności sygnału na obrazach MRI w czasie T2-zależnym mogą świadczyć o odmiennej strukturze jąder szwu lub zmniejszonej gęstości tkankowej, będącej wyrazem procesu neurodegeneracyjnego lub zaburzeń neurorozwojowych. Najnowsze badania z wykorzystaniem FDG-PET w połączeniu z obrazowaniem MRI o bardzo wysokim polu magnetycznym (7 Tesli) wskazują na możliwość przyżyciowej oceny struktury i funkcji jąder szwu [28]. Należy się spodziewać, że wykorzystanie tej techniki w badaniach osób z depresją znamienne poszerzy wiedzę na temat patogenety tego schorzenia. Wydaje się, że nieprawidłowa echogeniczność jąder szwu świadczy o zwiększonej podatności na wystąpienie depresji. Jest więc raczej jednym z czynników przyczynowych, aniżeli skutkiem tego schorzenia.

Ultrasonografia przezczaszkowa u pacjentów z chorobą Huntingtona

Niewiele doniesień dotyczy oceny struktur wewnątrzczaszkowych badaniem ultrasonograficznym u pacjentów z HD. Postert i wsp. w 1999 r. opublikowali wyniki niewielkiego badania z udziałem 45 chorych, w którym wykazano istotnie wyższą częstość występowania hiperechogeniczności istoty czarnej (27% przypadków) i głowy jądra ogoniastego (13%) u pacjentów z HD w porównaniu do osób zdrowych z grupy kontrolnej. Ponadto stwierdzono zależność pomiędzy nieprawidłowym obrazem istoty czarnej a nasileniem objawów choroby i liczbą powtórzeń CAG [29].

Najdokładniejsze dotąd badanie, którego wyniki opublikowali Krogias i wsp. w 2011 roku dotyczyło oceny jąder szwu u osób z depresją w przebiegu choroby Huntingtona. W badaniu udział wzięło 42 pacjentów z objawami ruchowymi, spośród których kliniczne objawy depresji w aktualnym badaniu lub w wywiadzie występowały u 30 (76,9%) osób. W grupie tej hipoechogeniczne jądra szwu stwierdzono u 19 osób ($p=0,001$). U wszystkich osób z HD, bez wywiadu i objawów klinicznych depresji echogeniczność jądra szwu pozostawała prawidłowa. W badaniu tym

ponadto stwierdzono wyższą częstość występowania hiperechogenicznej istoty czarnej (41%), głowy jądra ogoniastego (20,6%) i jądra soczewkowatego (17%) u osób z HD w porównaniu do grupy kontrolnej. Nie wykazano natomiast istotnego związku pomiędzy tymi nieprawidłowościami a nasileniem klinicznych objawów choroby czy liczbą powtórzeń CAG [20].

Skromne dotąd doniesienia dotyczące wyników badań przezczaszkowych u pacjentów z HD wykazują na ścisły związek pomiędzy depresją a nieprawidłową echogenicznością jąder szwu. Wiele pytań dotyczących tego zagadnienia pozostaje jednak otwartych. Nie wiadomo czy występowanie zaburzeń echogeniczności jąder szwu ma znaczenie predykcyjne dla wystąpienia depresji w tym schorzeniu i wiąże się z dobrą odpowiedzią kliniczną na leki z grupy SSRI. Interesujące byłoby określenie czy nieprawidłowy obraz ultrasonograficzny śródmózgowia może stanowić czynnik ryzyka depresji w przebiegu terapii lekami o działaniu przeciwpłasawicznym, wypłukującymi dopaminę z zakończeń synaptycznych, stosowanymi szeroko w leczeniu HD – np. tetrabenazyną. Wiadomo, że depresja jest jednym z głównych działań niepożądanych tej grupy leków. Do tej pory nie wyjaśniono związku pomiędzy

patologią jądra szwu a neurodegeneracją zależną od obecności zmutowanej huntingtyny. Wyjaśnienie tych zagadnień wymaga dalszych badań z udziałem dużych grup chorych.

Podsumowanie

Ultrasonografia przezczaszkowa pozwala uwioczyć nieprawidłowości struktur ośrodkowego układu nerwowego, które wykazują wysoką korelację z objawami klinicznymi depresji endogennej oraz depresji w przebiegu chorób neurozwyrodnieniowych. Warto podkreślić, że stwierdzenie podobnych związków w odniesieniu do badań CT, MRI, czy nawet PET jest możliwe przy stosowaniu zaawansowanych, drogich i trudno dostępnych technik obrazowania (np. obrazowanie wyskopolowego magnetycznego rezonansu jądrowego). Słabością badań USG jest wysoki subiektywizm oceny zależny od doświadczenia badacza, jakości aparatu i odpowiedniego akustycznego okna kostnego. Pomimo tego wydaje się, że ultrasonografia przezczaszkowa jest dziedziną o pewnej przyszłości w diagnostyce schorzeń afektywnych i neurozwyrodnieniowych.

Piśmiennictwo / References

1. Shanmugiah A, Sinha S, Taly AB, Prashanth LK, Tomar M, Arunodaya GR, Reddy JY, Khanna S. Psychiatric manifestations in Wilson's disease: a cross-sectional analysis. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2008, 20(1): 81-5.
2. Veazey C, Aki SO, Cook KF, Lai EC, Kunik ME. Prevalence and treatment of depression in Parkinson's disease. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2005, 17(3): 310-23.
3. Marsh L, McDonald WM, Cummings J, Ravina B. NINDS/NIMH Work Group on Depression and Parkinson's Disease. Provisional diagnostic criteria for depression in Parkinson's disease: report of an NINDS/NIMH Work Group. *Mov Disord* 2006, 21(2): 148-58.
4. Hubers AA, van Duijn E, Roos RA, Craufurd D, Rickards H, Bernhard Landwehrmeyer G, van der Mast RC, Giltay EJ. REGISTRY investigators of the European Huntington's Disease Network. Suicidal ideation in a European Huntington's disease population. *J Affect Disord* 2013, 151(1): 248-58.
5. Krogias C, Strassburger K, Eyding J, Gold R, Norra C, Juckel G, Saft C, Ninkovic D. Depression in patients with Huntington disease correlates with alterations of the brain stem raphe depicted by transcranial sonography. *J Psychiatry Neurosci* 2011, 36(3): 187-94.
6. Leentjens AF, Lousberg R, Verhey FR. Markers for depression in Parkinson's disease. *Acta Psychiatr Scand* 2002, 106(3): 196-201.
7. Leentjens AF. Depression in Parkinson's disease: conceptual issues and clinical challenges. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 2004, 17(3): 120-6.
8. Fleminger S, Lishman W. Bimanual motor performance in controls and patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1994, 57(1): 126.
9. Epping EA, Paulsen JS. Depression in the early stages of Huntington disease. *Neurodegener Dis Manag* 2011, 1(5): 407-414.
10. Seidel G, Kaps M, Gerriets T. Potential and limitations of transcranial color-coded sonography in stroke patients. *Stroke* 1995, 26(11): 2061-6.
11. Puls I, Berg D, Mäurer M, Schliesser M, Hetzel G, Becker G. Transcranial sonography of the brain parenchyma: comparison of B-mode imaging and tissue harmonic imaging. *Ultrasound Med Biol* 2000, 26(2): 189-94.
12. Becker G, Perez J, Krone A, Demuth K, Lindner A, Hofmann E, Winkler J, Bogdahn U. Transcranial color-coded real-time sonography in the evaluation of intracranial neoplasms and arteriovenous malformations. *Neurosurgery* 1992, 31(3): 420-8.
13. Becker G, Krone A, Koulis D, Lindner A, Hofmann E, Roggendorf W, Bogdahn U. Reliability of transcranial colour-coded real-time sonography in assessment of brain tumours: correlation of ultrasound, computed tomography and biopsy findings. *Neuroradiology* 1994, 36(8): 585-90.
14. Becker G, Seufert J, Bogdahn U, et al. Degeneration of substantia nigra in chronic Parkinson's disease visualized by transcranial color-coded real-time sonography. *Neurology* 1995, 45(1): 182-184.
15. Berg D, Grote C, Rausch WD, et al. Iron accumulation in the substantia nigra in rats visualized by ultrasound. *Ultrasound Med Biol* 1999, 25(6): 901-904.

16. 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.
17. Lobsien E, Schreiner S, Plotkin M, et al. No correlation of substantia nigra echogenicity and nigrostriatal degradation in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2012, 27(3): 450-453.
18. Felleitschin B, Bauer P, Walter U, et al. Screening for mutations of the ferritin light and heavy genes in Parkinson's disease patients with hyperechogenicity of the substantia nigra. *Neurosci Lett* 2003, 352: 53-56.
19. Krogias C, Fischer G, Meves SH, Gold R, Juckel G, Norra C. Brainstem raphe alterations depicted by transcranial sonography do not result in serotonergic functional impairment. *J Neuroimaging* 2013, 23(4): 477-83.
20. Mijajlovic MD. Transcranial sonography in depression. *Int Rev Neurobiol* 2010, 90: 259-72.
21. Walter U, Prudente-Morrissey L, Herpertz SC, Benecke R, Hoepfner J. Relationship of brainstem raphe echogenicity and clinical findings in depressive states. *Psychiatry Res* 2007, 155(1): 67-73.
22. 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.
23. 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(10): 1726-32.
24. Horowski S, Zettl UK, Benecke R, Walter U. Sonographic basal ganglia alterations are related to non-motor symptoms in multiple sclerosis. *J Neurol* 2011, 258(2): 195-202.
25. Becker G, Berg D, Lesch KP, Becker T. Basal limbic system alteration in major depression: a hypothesis supported by transcranial sonography and MRI findings. *Int J Neuropsychopharmacol* 2001, 4(1): 21-31.
26. Supprian T, Reiche W, Schmitz B, Grunwald I, Backens M, Hofmann E, Georg T, Falkai P, Reith W. MRI of the brainstem in patients with major depression, bipolar affective disorder and normal controls. *Psychiatry Res* 2004, 131(3): 269-76.
27. Son YD, Cho ZH, Kim HK, Choi EJ, Lee SY, Chi JG, Park CW, Kim YB. Glucose metabolism of the midline nuclei raphe in the brainstem observed by PET-MRI fusion imaging. *Neuroimage* 2012, 59(2): 1094-7.
28. Postert T, Lack B, Kuhn W, Jergas M, Andrich J, Braun B, Przuntek H, Sprengelmeyer R, Agelink M, Büttner T. Basal ganglia alterations and brain atrophy in Huntington's disease depicted by transcranial real time sonography. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999, 67(4): 457-62.