

Transcranial duplex scanning in parkinsonian disorders : comparison with SPECT

Citation for published version (APA):

Vlaar, A. M. (2009). *Transcranial duplex scanning in parkinsonian disorders : comparison with SPECT*. Datawyse / Universitaire Pers Maastricht.

Document status and date:

Published: 01/01/2009

Document Version:

Publisher's PDF, also known as Version of record

Please check the document version of this publication:

- A submitted manuscript is the version of the article upon submission and before peer-review. There can be important differences between the submitted version and the official published version of record. People interested in the research are advised to contact the author for the final version of the publication, or visit the DOI to the publisher's website.
- The final author version and the galley proof are versions of the publication after peer review.
- The final published version features the final layout of the paper including the volume, issue and page numbers.

[Link to publication](#)

General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal.

If the publication is distributed under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license above, please follow below link for the End User Agreement:

www.umlib.nl/taverne-license

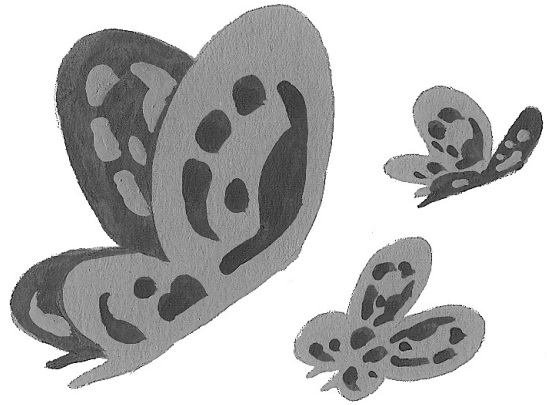
Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us at:

repository@maastrichtuniversity.nl

providing details and we will investigate your claim.

Samenvatting



Samenvatting

De ziekte van Parkinson (ZvP) is na de ziekte van Alzheimer de meest voorkomende neurodegeneratieve aandoening. Aangezien er geen betrouwbare test bestaat, die de aanwezigheid van de ziekte bevestigt, is de diagnose gebaseerd op klinische criteria. Indien de hoofdsymptomen, zoals bradykinesie, rigiditeit en tremor aanwezig zijn, is de diagnose vaak eenvoudig te stellen. Echter, in het beginstadium, wanneer de symptomen nog mild en aspecifiek zijn, is het niet altijd mogelijk onderscheid te maken tussen de ZvP en andere parkinsonistische syndromen. Aandoeningen, die in een vroeg stadium op de ZvP kunnen lijken, zijn: atypische parkinson syndromen (APS, bijv. multiple systeem atrofie [MSA], progressieve supranucleaire paralyse [PSP]) of secundair parkinsonisme (vasculair parkinsonisme [VP], medicamenteus geïnduceerd parkinsonisme [DIP]) en essentiële tremor. Met behulp van de klinische criteria kan de ZvP alleen als "waarschijnlijke" diagnose gesteld worden. Een "zekere" ZvP vereist een neuropathologische diagnose na obductie. Neuropathologische studies tonen aan, dat zelfs in het eindstadium van de ziekte de diagnostische betrouwbaarheid voor de ZvP op basis van klinische symptomen varieert tussen de 75-90%.¹⁻⁵

Het stellen van een vroege en juiste diagnose is van belang, omdat de prognose en behandeling verschillen tussen de verschillende parkinsonistische aandoeningen. Het ontwikkelen van aanvullende diagnostische technieken, die de diagnose in een vroeger stadium en betrouwbaarder kunnen stellen, is dan ook een belangrijk onderzoeksdoel. Voorbeelden van technieken, die veel gebruikt worden, maar niet zijn opgenomen in de reguliere diagnostiek, zijn: single photon emission computer tomography (SPECT), positron emission tomography (PET), magnetic resonance imaging (MRI), transcraniale echografie (TCD), reuktesten, neuropsychologische testen en genetisch onderzoek.

De SPECT scan is momenteel de meest toegepaste aanvullende onderzoekstechniek bij patiënten, bij wie onduidelijkheid bestaat over de aard van hun parkinsonistische aandoening. De SPECT scan kan worden gebruikt om de integriteit van het dopaminerge systeem te visualiseren. Verscheidene radioactieve isotopen zijn verkrijgbaar om verschillende delen van het dopaminerge systeem af te beelden. Uit eerder onderzoek blijkt dat een afwijkende SPECT scan met isotopen, die binden aan de presynaptische dopamine transporters, een goede voorspeller is voor een onderliggend degeneratief lijden, zoals bijvoorbeeld de ZvP en APS. De meest gebruikte presynaptische isotopen zijn ¹²³I-ioflupane and 99mCT-TRODAT-1.

Een SPECT scan met radioactieve isotopen, die binden aan de postsynaptische dopamine receptors, geeft informatie over het postsynaptische deel van het nigro-striatale circuit. Postsynaptische SPECT scans worden met name gebruikt om te differentiëren tussen de ZvP en APS. De meest gebruikte postsynaptische isotoop is ^{123}I -iodobenzamide. Ondanks veel onderzoek is er nog steeds discussie over de precieze diagnostische bijdrage van presynaptische en postsynaptische SPECT scans bij de differentiatie tussen verschillende parkinsonistische syndromen.

Een relatief nieuwe onderzoekstechniek bij patiënten met een parkinsonistische aandoeningen is TCD.⁶ Deze techniek verschilt van de SPECT in die zin, dat TCD structurele afwijkingen visualiseert en SPECT veranderingen in de functie van een bepaald systeem. TCD kan een verhoogde echo-intensiteit ter plaatse van de substantia nigra (SN) laten zien. Tot nu toe wordt deze techniek voor deze indicatie alleen gebruikt in het kader van onderzoek, maar het feit, dat het een elegante, niet-invasieve, relatief goedkope en snelle onderzoeksmethode is, maakt TCD tot een veelbelovende techniek. Voordat TCD in de dagelijkse klinische praktijk toegepast kan worden, moet de betrouwbaarheid en toegevoegde diagnostische waarde ten opzichte van de reeds bestaande technieken goed onderzocht zijn.

In dit proefschrift hebben we allereerst de diagnostische waarde van SPECT scans bij patiënten met een parkinsonistisch beeld onder de loep genomen. Verder hebben we de diagnostische waarde van TCD in de differentiaal diagnose van de ZvP onderzocht. Tenslotte hebben we de combinatie van beide technieken in de diagnostiek van patiënten met een nog niet gediagnosticeerd parkinsonistisch beeld onderzocht.

In **Hoofdstuk 2** wordt een meta-analyse gepresenteerd van de klinische studies, waarin de betrouwbaarheid van de presynaptische en postsynaptische SPECT scans in het differentiëren van de verschillende parkinsonistische aandoeningen onderzocht werd. Relevante studies zijn gezocht in Medline, EMBASE en de Cochrane databases, waarbij de referentielijsten van de geschikte artikelen handmatig zijn nagezocht. De zoektocht leverde 185 artikelen op, waarvan er 32 geschikt waren voor de analyse. Uit deze studies herberekenen we de diagnostische odds ratio (OR) met een 95% betrouwbaarheids interval. Voor de presynaptische SPECT was de diagnostische waarde om patiënten met de ZvP in een vroeg stadium te differentiëren van gezonde controles hoog (OR 60 [13-277], evenals voor het onderscheid tussen patiënten met de ZvP en een essentiële tremor (210 [78-563] en voor het onderscheid tussen patiënten met de ZvP en VP (OR 105 [32-382]). De betrouwbaarheid om patiënten met de ZvP en APS van elkaar te

onderscheiden was laag, zowel voor de presynaptische scan (OR 2 [1-4]) als voor de postsynaptische SPECT scan (OR 19 [10-36]).

Uit deze meta-analyse kan geconcludeerd worden, dat de SPECT scan met presynaptische radioactieve isotopen nauwkeurig is in het differentiëren tussen patiënten met de ZvP in een vroeg stadium en gezonde controles, danwel patiënten met een ET of VP. Het blijkt niet mogelijk betrouwbaar onderscheid te maken tussen patiënten met de ZvP en patiënten met APS. Dit geldt voor zowel de presynaptische als de postsynaptische SPECT .

Tot op heden werden in de meeste studies alleen reeds gediagnosticeerde patiënten geïnccludeerd. Deze groep patiënten is echter geen goede representatie van de klinische praktijk, waarbij men een patiënt met een parkinsonistisch beeld vaak in een vroeg stadium probeert te diagnosticeren.

In **Hoofdstuk 3** beschrijven we de diagnostische waarde van de presynaptische en postsynaptische SPECT scan in ons eigen ziekenhuis. Deze retrospectieve studie bevatte gegevens van 248 patiënten, die in de periode 2000-2006 een SPECT scan ondergingen vanwege onduidelijkheid over de origine van hun parkinsonisme. Als gouden standaard werd de klinische diagnose na follow-up gebruikt. De diagnostische OR voor de presynaptische SPECT scans was relatief hoog voor de differentiatie tussen patiënten met de ZvP en patiënten met een ET (OR 82 [11-674]). Ook het onderscheiden van patiënten met de ZvP en patiënten met VP (OR 61 [8-490]) of patiënten met DIP (OR 33 [2-697]) was goed mogelijk middels een presynaptische SPECT scan. Daarentegen was de nauwkeurigheid om patiënten met de ZvP te differentiëren van patiënten met APS relatief laag. Dit gold zowel voor presynaptische (OR 1 [0-4]) als postsynaptische (OR 7 [2-17]) SPECT scans.

De conclusies van dit hoofdstuk komen overeen met de eerder genoemde resultaten van de meta-analyse in hoofdstuk 2.

In **Hoofdstuk 4** beschrijven we onze literatuurstudie over het gebruik van TCD bij parkinsonistische aandoeningen. Deze patiëntvriendelijke techniek is beschikbaar in veel klinieken en kan tegenwoordig zelfs aan het bed van de patiënt uitgevoerd worden. Door de transducer op het temporale botvenster te plaatsen kunnen meerdere hersenstructuren, waaronder de substantia nigra (SN), gevisualiseerd worden. Voor een gedetailleerde beschrijving van de TCD techniek zie appendix C.

Normaal gesproken is het mesencephalon een vrij homogene echo-arme vlindervormige structuur. Bij de meeste patiënten met de ZvP is de SN duidelijk zichtbaar als een grote echo-intense zone. De verhoogde echo-intensiteit berust waarschijnlijk op een toegenomen ijzergehalte. Ook andere hersenstructuren zoals de nucleus lentiformis (NL) en Raphe nuclei (RN) zijn af te beelden met behulp van TCD. De NL is bij gezonde personen niet te

onderscheiden. Het vinden van een NL en dus een verhoogde echo-intensiteit van de kern is mogelijk van belang bij het differentiëren tussen patiënten met de ZvP en patiënten met APS.^{7,8}

Een afname van de echo-intensiteit van de RN wordt geassocieerd met een depressie bij zowel patiënten met als zonder de ZvP.^{8,9}

Omdat er inmiddels vele studies zijn verschenen over de diagnostische waarde van TCD bij parkinsonistische aandoeningen, hebben wij een systematisch literatuuronderzoek verricht. In totaal waren 35 studies volgens onze criteria geschikt om op te nemen in het onderzoek.

De resultaten van dit onderzoek kunnen als volgt worden samengevat: van de 1534 patiënten met de ZvP hadden 200 patiënten (13%) een inconclusieve SN-TCD, omdat men moeite had de SN-TCD te beoordelen, vanwege een ontoegankelijk botvenster of een atypische vorm van de hyperecho-intensiteit. Een verhoogde echo-intensiteit ter plaatse van de SN werd gevonden bij 1167 (87%) van de 1334 patiënten met de ZvP. Diezelfde verhoogde echo-intensiteit werd ook aangetoond bij 12% van de gezonde controles, 12% van de patiënten met een ET, 20% van de patiënten met VP, 30% van de patiënten met een APS, maar bij geen van de patiënten met DIP.

Daarentegen hadden 79% van de patiënten met APS, slechts 23% van de patiënten met de ZvP en 6% van de gezonde controles een verhoogde echo-intensiteit ter plaatse van de NL. Een verlaagde echo-intensiteit van de RN was aanwezig bij 46% van de patiënten met de ZvP en een depressie en bij 16% van de patiënten met de ZvP zonder depressie.

De conclusie van dit literatuuroverzicht is, dat de SN-TCD nauwkeurig kan differentiëren tussen patiënten met de ZvP en patiënten met ET, DIP of VP en gezonde controles, maar niet tussen patiënten met de ZvP en APS.

Ook de NL-TCD alleen kan in een individuele patiënt niet differentiëren tussen de ZvP en APS. De diagnostische waarde van de RN-TCD om een depressie in patiënten met de ZvP aan te tonen is laag. Helaas was de SN-TCD in meer dan 10% van de onderzochte patiënten inconclusief. Verder heeft bij benadering 1 op de 10 ogenschijnlijk gezonde individuen een verhoogde echo-intensiteit ter plaatse van de SN. Momenteel lopen er vervolgstudies met een langdurige follow-up om uit te zoeken of deze bevinding een teken is voor een toegenomen vatbaarheid voor de ZvP.

Ondanks een hoge mate van patiëntvriendelijkheid en – voor zover op basis van de bestaande literatuur te beoordelen – betrouwbaarheid wordt TCD momenteel klinisch niet op brede schaal toegepast. Eén van de mogelijke verklaringen is, dat er meerdere methodologische onduidelijkheden zijn: het ontbreken van een gestandaardiseerde TCD techniek, scoringsstelsel en

normaalwaardes, en het hoge percentage van personen met een inconclusieve TCD.

Tot op heden is de inter-observer en intra-observer betrouwbaarheid van de SN-TCD alleen bestudeerd door Duitse en Taiwanese onderzoeksgroepen.¹⁰⁻¹⁴ Zij rapporteren hiervoor uitstekende waardes in hun diagnostische studies. Helaas is niet gepubliceerd, welke methoden zijn gebruikt voor het bepalen van deze inter-observer subanalyses. Voordat de TCD techniek geïmplementeerd kan worden in de klinische praktijk, moeten de methodologische aspecten uitgebreider bestudeerd worden.

In **Hoofdstuk 5** wordt een studie beschreven, waarin de inter-observer en inter-transducer betrouwbaarheid van TCD wordt onderzocht. De echo-intensiteit van de SN is zowel kwalitatief als kwantitatief beoordeeld, de echo-intensiteit van de RN enkel kwalitatief. Elke patiënt werd viermaal onderzocht door twee onafhankelijke ervaren onderzoekers, die twee verschillende echosystemen gebruikten. In de “off-line” beoordeling scoorde een derde onafhankelijke ervaren echografist de opgeslagen beelden.

De resultaten waren als volgt: wij vonden een matige overeenstemming voor de kwalitatieve SN-TCD beoordeling; dit geldt zowel voor de “on-line” inter-observer, de “on-line” intra-observer en de “off-line” inter-observer overeenstemming. Zo werden kappa-waardes van 0.23-0.39 voor de “on-line” inter-observer, 0.53-0.67 voor de “on-line” intra-observer en 0.32-0.67 voor de “off-line” inter-observer overeenstemming berekend. De resultaten voor de kwantitatieve SN beoordeling waren vergelijkbaar en niet wezenlijk verschillend van de kwalitatieve SN beoordeling. De kappa-waardes voor de RN-TCD waren laag.

De conclusie van deze studie is, dat de betrouwbaarheid van zowel de “on-line” als “off-line” inter-observer overeenstemming van de SN-TCD evaluatie matig is en die van de RN-TCD relatief laag. De intra-observer overeenstemming van zowel de SN-TCD als de RN-TCD was matig. De kwantitatieve beoordeling van de SN-TCD was even nauwkeurig als de kwalitatieve. Verder stemmen de resultaten, die “off-line” verkregen waren overeen met die van de “on-line” beoordelingen.

Andere onderzoeksgroepen rapporteerden met kappa-waardes van 0.80 – 0.98 een aanzienlijk grotere inter-observer overeenstemming van de kwantitatieve SN-TCD beoordeling.¹⁰⁻¹⁴ Deze onderzoekers includeerden echter patiënten met een reeds bekende diagnose. Daarentegen kozen wij voor een gemengde populatie, om de a priori kans op een positieve bevinding te verkleinen. Ook waren onze echografisten geheel geblindeerd voor de klinische diagnoses. Tenslotte hadden onze echografisten hun training in een ander ziekenhuis

genoten en nooit eerder samengewerkt. De relatief matige overeenstemming in onze studie kan deels verklaard worden door het ontbreken van criteria voor de evaluatie voor de echo-intensiteit van de SN en de RN. Mogelijk kan een gestandaardiseerde kwantitatieve beoordeling van de echo-intensiteit van de SN en het omliggende weefsel bijdragen aan uniformiteit van de resultaten. Verder zijn standaard instellingen voor het echosysteem vereist.

Net als bij de diagnostische SPECT studies zijn de meeste studies over TCD gedaan bij patiënten met een reeds bekende diagnose. Daarom hebben wij in **Hoofdstuk 6** verder onderzoek verricht naar de betrouwbaarheid van TCD bij 82 patiënten met nog onduidelijkheid over de oorzaak van hun parkinsonisme. De betrouwbaarheid van de SN-TCD hebben we vergeleken met die van presynaptische en postsynaptische SPECT scans. De klinische diagnose na follow-up diende daarbij als gouden standaard; deze diagnose werd gesteld door een onafhankelijke neuroloog gespecialiseerd in bewegingsstoornissen. Allereerst onderzochten we de diagnostische betrouwbaarheid van TCD om patiënten met de ZvP te onderscheiden van patiënten zonder nigrostriatale degeneratie (oa. ET, VP, DIP). SN-TCD bereikte hiervoor een sensitiviteit van 50%, een specificiteit van 82%, een positief voorspellende waarde (PPV) van 89% en een negatief voorspellende waarde (NPV) van 35%. Voor de presynaptische SPECT scan daarentegen vonden we waarden van respectievelijk 97%, 100%, 100% en 92%.

Vervolgens onderzochten we de betrouwbaarheid van TCD om patiënten met de ZvP te onderscheiden van patiënten met APS. SN-TCD bereikte hiervoor een sensitiviteit van 50%, een specificiteit van 43%, een PPV van 86% en een NPV van 10% en voor de postsynaptische SPECT scan waren deze waarden respectievelijk 75%, 81%, 43% en 94%. De PPV van een afwijkende SN-TCD voor een afwijkende presynaptische SPECT was 88%.

Wij concludeerden, dat de voorspellende waarde van de SPECT uitslag voor de klinische diagnose evident hoger is dan die van de SN-TCD. Omdat een afwijkende SN-TCD een hoge voorspellende waarde heeft voor een afwijkende presynaptische SPECT scan, kan de SN-TCD gebruikt worden als instrument voor screening, voordat een presynaptische SPECT scan wordt aangevraagd.

In **Hoofdstuk 7** wordt het onderzoeksprotocol beschreven van de prospectieve trial, die in augustus 2006 van start is gegaan. In deze prospectieve trial worden 250 patiënten geïncludeerd, die vanwege onduidelijkheid over de origine van hun parkinsonistisch beeld verwezen zijn naar de polikliniek neurologie van de twee betrokken ziekenhuizen.

Bij alle patiënten werd een TCD, een presynaptische SPECT scan, cognitieve testen, motorische testen en een reuktest verricht. De gouden standaard is de klinische diagnose na een follow-up van 2 jaar. Deze diagnose wordt

vastgesteld op basis van de consensus, die bereikt wordt tussen twee onafhankelijke, geblindeerde neurologen gespecialiseerd in bewegingsstoornissen.

Deze studie is essentieel, omdat het een prospectieve opzet heeft en plaats vindt in zowel een academische als een perifere kliniek. In augustus 2008 beëindigden we de inclusie en is een start gemaakt met de klinische herbeoordelingen. Wij verwachten, dat de resultaten van deze prospectieve studie eind 2010 bekend gemaakt kunnen worden.

Conclusie

Het diagnosticeren van de ZvP kan met name in een vroeg stadium van de ziekte vrij lastig zijn, gezien de overlap met symptomen van andere aandoeningen. Een betrouwbare diagnostische test zal daarom een positief effect hebben op de klinische zorg. Tot op heden bestaat de perfecte test voor de ZvP nog niet.

Wij zijn van mening, dat enkel de presynaptische SPECT scan voldoende onderzocht en betrouwbaar is om als regulier diagnostisch onderzoek gebruikt te worden. Met de presynaptische SPECT scan is betrouwbaar onderscheid mogelijk tussen patiënten met de ZvP enerzijds en gezonde controles, patiënten met VP of een ET anderzijds. Het differentiëren tussen patiënten met de ZvP en APS is noch met een presynaptische noch met een postsynaptische SPECT scan mogelijk.

SN-TCD is mogelijk een goed alternatief om de ZvP te diagnosticeren, aangezien een afwijkende SN-TCD een marker is voor de diagnose ZvP. Hoewel in onze onderzoeken de SN-TCD minder betrouwbaar is dan de SPECT scan, is het gezien de hoge positief voorspellende waarde zinvol de mogelijkheden van de SN-TCD verder te onderzoeken. Daarnaast biedt de SN-TCD ook voordelen boven de SPECT ten aanzien van kosten en belastbaarheid voor de patiënt. Evenals de SPECT scan lijkt TCD vooralsnog niet geschikt om patiënten met de ZvP te onderscheiden van die met APS.

Hoewel de SN-TCD en SPECT zeker kunnen bijdragen in het uitwerken van de differentiaal diagnose, kunnen deze onderzoeken nooit een nauwkeurige anamnese en neurologisch onderzoek vervangen, aangezien fout positieve bevindingen altijd kunnen voorkomen. De diagnose ZvP blijft tot op heden primair gebaseerd op het aantonen van enkele karakteristieke neurologische kenmerken.

Naar onze mening kan SN-TCD in de toekomst op twee manieren een rol spelen als screeningsinstrument. Ten eerste kan in de dagelijkse klinische praktijk bij patiënten met onduidelijkheid over de diagnose allereerst een TCD verricht worden. Afhankelijk van de TCD bevindingen kan daarna alsnog een

presynaptische SPECT scan worden uitgevoerd. In het geval van een afwijkende SN-TCD kan een presynaptische SPECT scan als overbodig gezien worden. Dit kan een kostenbesparing van de gezondheidszorg opleveren. Ten tweede is de SN-TCD een ideale techniek voor het screenen van grote groepen mensen met een verhoogd risico op de ZvP. Dit wordt vooral belangrijk op het moment, dat er preventieve of curatieve medicijnen beschikbaar komen voor de ZvP.

References

1. Rajput AH, Rozdilsky B, Rajput A: Accuracy of clinical diagnosis in parkinsonism—a prospective study. *Can J Neurol Sci* 1991;18:275-8.
2. Litvan I, Agid Y, Jankovic J, Goetz C, Brandel JP, Lai EC, Wenning G, D'Olhaberriague L, VERNY M, Chaudhuri KR, et al: Accuracy of clinical criteria for the diagnosis of progressive supranuclear palsy (Steele-Richardson-Olszewski syndrome). *Neurology* 1996;46:922-30.
3. VERNY M, Jellinger KA, Hauw JJ, Bancher C, Litvan I, Agid Y: Progressive supranuclear palsy: a clinicopathological study of 21 cases. *Acta Neuropathol (Berl)* 1996;91:427-31.
4. Hughes AJ, Daniel SE, Ben-Shlomo Y, Lees AJ: The accuracy of diagnosis of parkinsonian syndromes in a specialist movement disorder service. *Brain* 2002;125:861-70.
5. Watanabe H, Saito Y, Terao S, Ando T, Kachi T, Mukai E, Aiba I, Abe Y, Tamakoshi A, Doyu M, et al: Progression and prognosis in multiple system atrophy: an analysis of 230 Japanese patients. *Brain* 2002;125:1070-83.
6. 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.
7. 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.
8. 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 Med Biol* 2007; 33:15-25.
9. 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;38:180-4.
10. Berg D, Becker G, Zeiler B, Tucha O, Hofmann E, Preier M, Benz P, Jost W, Reiners K, Lange KW: Vulnerability of the nigrostriatal system as detected by transcranial ultrasound. *Neurology* 1999;53:1026-31.
11. 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.
12. Godau J, Schweitzer KJ, Liepelt I, Gerloff C, Berg D: Substantia nigra hypoechogenicity: definition and findings in restless legs syndrome. *Mov Disord* 2007;22:187-92.
13. 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;22:550-5.
14. 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.