



**CHINESE TRANSLATION**

## **EFSUMB 教科书，第二版**

**编辑： Christoph F. Dietrich**

### **成人脑实质的经颅超声检查**

**Uwe Walter<sup>1</sup>**

**中文翻译与校对： 李田香<sup>2</sup>, 杨萌<sup>2</sup>, 梁萍<sup>3</sup>**

<sup>1</sup>Department of Neurology, Rostock University Medical Center, Rostock, Germany; <sup>2</sup>中国医学科学院北京协和医院超声科, 北京, 中国; <sup>3</sup>中国人民解放军总医院介入超声科, 北京, 中国

**通讯作者:**

Uwe Walter, MD, PhD

Rostock University Medical Center, Department of Neurology, Rostock, Germany

D-18147 Rostock, Gehlsheimer Str. 20.

电子邮箱: [uwe.walter@med.uni-rostock.de](mailto:uwe.walter@med.uni-rostock.de)

## 引言

经颅超声检查（Transcranial B-mode sonography, TCS）在成人脑部的应用包括：i）神经退行性疾病的诊断和随访；ii）神经重症监护医学中脑中线移位、脑积水进展和颅内出血的监测 (1-3)。与核磁共振成像和计算机断层扫描相比，TCS 具有可移动性、无创性和更强的抗运动伪影能力(1, 3, 4)。TCS 不仅可以检测到其他成像模式无法或难以观察到的大脑深部结构异常(5)，还可以实时指导脑电极或导管的插入。本章将介绍 TCS 的基本方法和临床应用。

## 检查方法

### 设备和系统设置

高级 TCS 应用（如脑深部刺激电极的精确定位）需要使用高端超声系统。某些标准应用（如评估黑质、测量脑室宽度）则可以通过配备适当的便携式超声系统来进行。通常使用中心频率为 2.0~3.0 MHz（常为 2.5 MHz）的相控阵探头，与用于颅内血管的经颅彩色编码超声（TCCS）的探头可相同。具有更高晶体（通道）密度的“矩阵”探头可能有助于提高 B 型超声图像分辨率。脑实质 TCS 的推荐系统设置如下：动态范围，40~60 dB（对于脑室宽度：20~45 dB）；后处理功能设置为适度抑制低回声信号；时间增益补偿和图像亮度可按需手动调整，或通过应用自动图像优化（即按下键盘上的相关按钮，高端超声系统标配）进行调整。2.5 MHz 探头的图像分辨率在图像深度为 5~9 cm 时最高，这是其焦点区 (1, 5)。轴向方向（即沿超声波传播轴方向）的图像分辨率高于侧向方向（通常为  $0.7 \times 2$  mm；最高可达  $0.7 \times 1.1$  mm），这也是产生一些典型成像伪影（例如小的高回声结构在侧向方向上的放大）的原因。特定的测量，例如对脑深部小结构的回声区域进行测量，会受到所选系统设置以及制造商特定图像后处理技术的影响。这就是为什么相关结构的正常范围，尤其是黑质（SN）的回声区域，需要针对每种不同的超声系统/系统预设来获得，而且由于存在研究者依赖性，因此最好针对每个不同的研究机构也这样做。

## 检查体位和操作

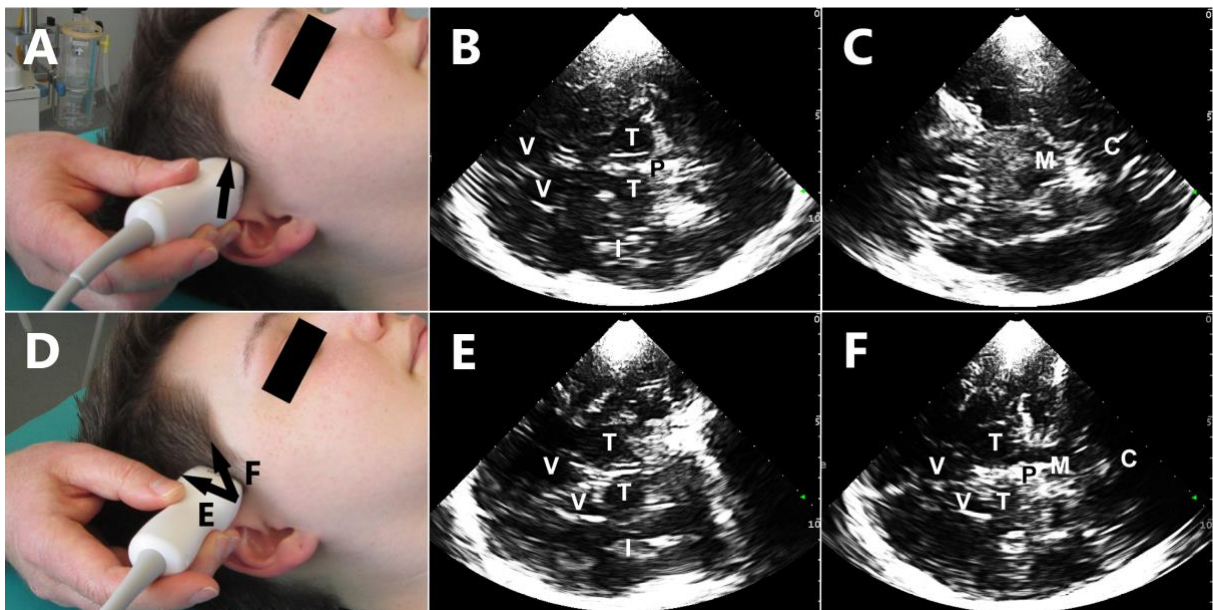
患者在检查床上处于仰卧位或半卧位，检查者坐在患者头部后方，检查室应保持黑暗。由于颞部颅骨最薄，且可观察到相关脑结构，因此首选经颞 TCS。开始时，将探头放置在右太阳穴靠近耳朵的位置，并与眶耳线平行，以便获得颅内结构的标准化轴向视图[图 1A-C]。为了控制和稳定探头的位置，工作手的小指/尺侧边缘应持续与探头和患者的头部接触。为了找到最佳骨窗进行探查，探头应移动到耳蜗前螺旋附近（或上方），寻找大脑和对侧颅骨的最佳可视化位置。

提示 1 首先从 14~16 cm 的成像深度开始，以概览同侧和对侧的大脑。

提示 1 利用探头的压力、倾斜和滑动来优化可视化效果。

提示 2 从两侧扫描具有诊断意义的深部脑结构。

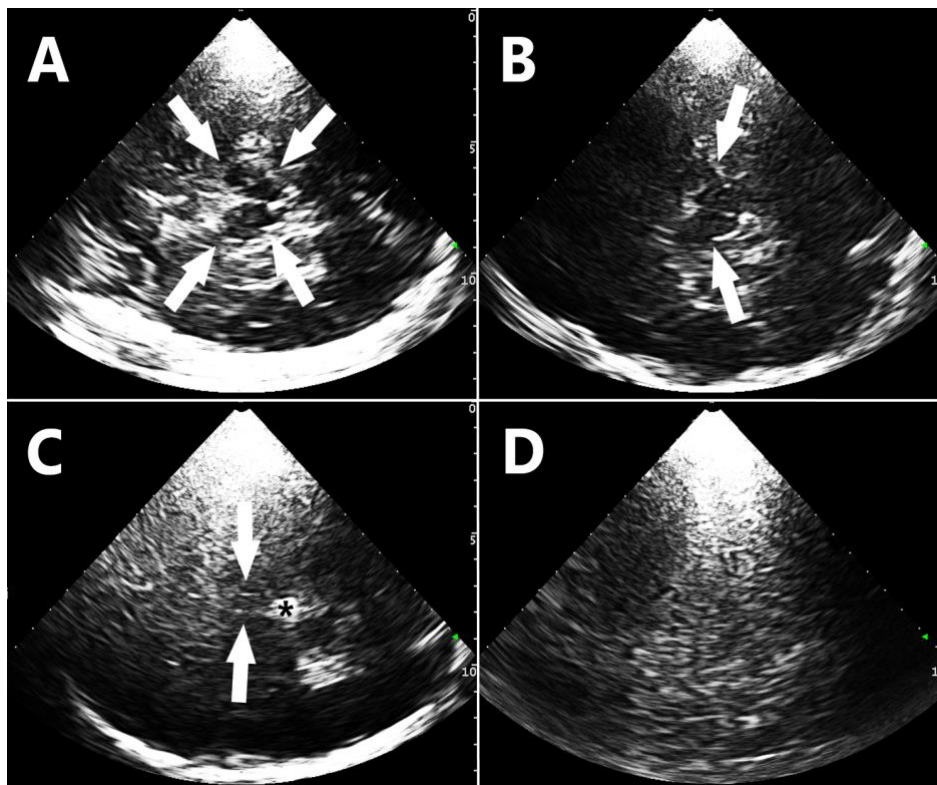
**图 1** 用于评估运动障碍患者的标准 TCS 成像平面。C=小脑，I=岛叶，M=中脑，P=松果体，T=丘脑，V=侧脑室。A) 轴向横断切面探头位置。B) 丘脑水平轴向横断切面 TCS 图像。C) 中脑水平轴向横断切面 TCS 图像。D) 冠状切面和半冠状切面探头位置。E) 经过丘脑的冠状切面 TCS 图像。F) 经过丘脑和中脑的半冠状切面 TCS 图像。



## 颅内标志性结构

除了颅骨的骨骼结构外，一些脑部结构也可以用于定位的解剖标志。标志结构的可见性取决于用于探查的骨窗质量。根据年龄、性别和地理来源的不同，5%~40%的患者存在部分或完全的颞骨骨窗功能缺陷[图 2] (4, 5)。

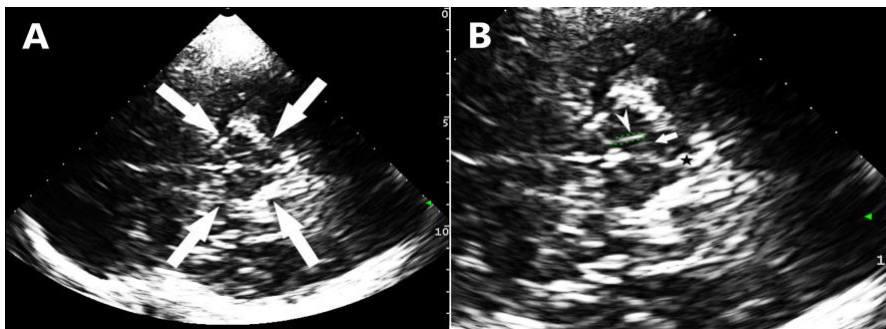
**图 2** 经颞骨窗的 TCS 图像质量等级。A) 高质量 TCS 图像，可广泛显示脑结构和对侧皮质/颅骨。B) 中等质量 TCS 图像，脑结构显示范围变窄。通常可以很好地评估中脑结构，如黑质。C) 低质量 TCS 图像，仅可见高回声中央结构，如松果体和第三脑室。D) 由于颞骨较厚和/或骨质疏松，无法看到脑结构。



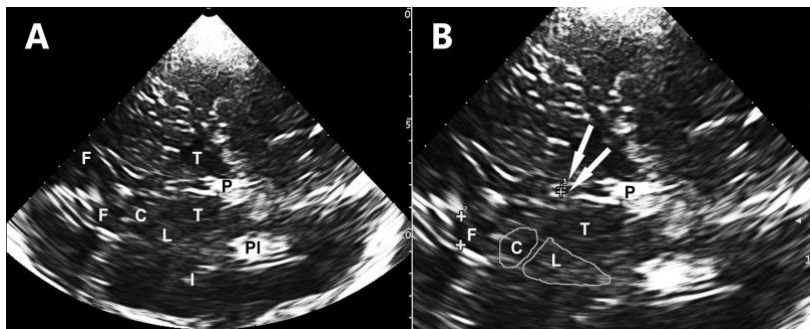
**要点 1** 如果在成像区域内能够清晰地看到对侧颅骨在整个延伸范围内的图像，则 TCS 图像质量良好。

即使在中等声像图条件下，识别率超过 75%的解剖标志包括中脑及其周围的基底池[图 3]、脑桥、第三脑室、大脑镰、丘脑、松果体[图 4]、部分侧脑室和颞叶。识别延髓、第四脑室、小脑结构、海马、岛叶、额叶、顶叶和枕叶则较为困难。

**图 3** 运动或情感障碍患者中脑水平的结构评估。A) 中脑水平的轴向横断切面 TCS 图像。基底池（箭头）环绕的蝶形中脑清晰可见。B) 对图 (A) 中的 TCS 图像进行放大，可以清晰地看到黑质（箭头尖端）、红核（箭头）、中缝核和导水管（\*）的回声信号。



**图 4** 运动和其他脑疾病患者丘脑水平的结构评估。C=尾状核头，F=侧脑室前角，I=岛叶，L=豆状核，P=松果体，PI=侧脑室背角脉络丛，T=丘脑。A) 丘脑水平的轴向横断切面 TCS 图像。请注意，豆状核和尾状核的回声强度与周围脑实质无法区分。B) 对图 (A) 中的 TCS 图像进行放大，并在第三脑室（箭头）和侧脑室前角高回声边界的内侧放置测量标记（交叉）。为了更好地识别，追踪了对侧的豆状核和尾状核的解剖区域。



## TCS 在神经退行性疾病中的应用

在神经退行性疾病中，经颞骨窗 TCS 通常是在标准轴向成像平面上进行的[图 3、图 4]。对于一些诊断问题，TCS 还会在半冠状切面和冠状切面上进行，例如用于评估后颅窝或定位深部脑刺激（Deep brain stimulation, DBS）电极[图 1D-E、图 5]。

**图 5 TCS 中 DBS 电极的评估。** A) 冠状切面 MRI-TCS 融合图像，显示与探查同侧的 DBS 电极的纵轴（箭头：TCS 上可见的电极尖端）。 B) 与图 (A) 相对应的冠状切面 TCS 图像。电极远端金属极（箭头：电极尖端）会引起混响伪影（三角形），需要将其与黑质回声信号（箭头尖端）区分开来。电极尖端和黑质回声信号外侧部的紧密显示表明电极在丘脑下核中的最佳位置。 C) 与图 (B) 相对应的轴向 TCS 图像：由于超声特性，电极尖端（箭头）的切面显示略有失真（箭头尖端：黑质回声）。



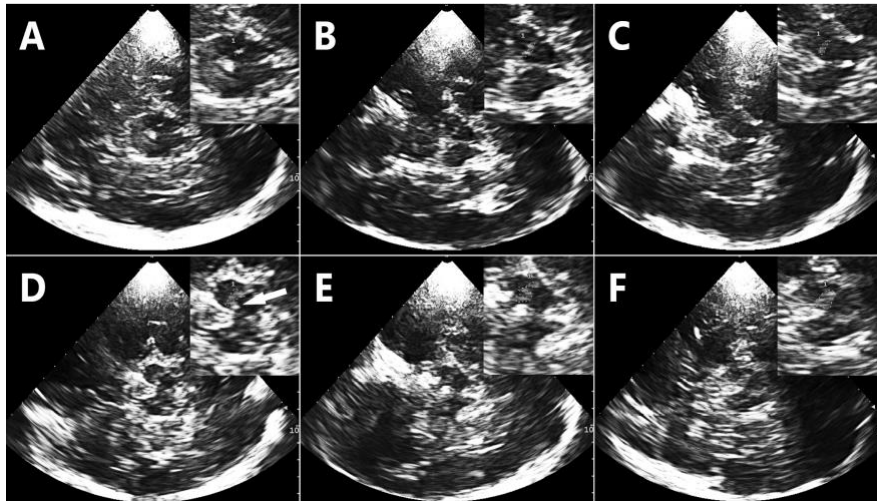
## 中脑平面

可以根据回声强度评估的中脑结构包括黑质、中缝核和红核。黑质 TCS 的临床意义最重大，因为它已广泛应用于帕金森病的早期和鉴别诊断（2, 6）。它还可用于控制帕金森病患者丘脑下核中 DBS 电极的位置（7）。

**要点 2** 如果能完全显示出蝶状中脑被高回声的基底池（环池、四叠体池、鞍上池）包围，则可以充分观察到中脑。

黑质的回声信号可能呈斑片状、条带状或呈宽椭圆形 [图 6]。

**图 6** 黑质回声强度的个体差异及其平面测量（个体面积追踪显示在参考面板的入口中）。**A**）黑质回声强度低（“低回声”），面积测量为  $0.05 \text{ cm}^2$ ，常见于不宁腿综合征。**B**）正常黑质回声强度的斑片状外观（ $0.12 \text{ cm}^2$ ）。注意脑干中缝的典型表现，显示为连续的高回声线。**C**）正常黑质回声强度的条带状外观（ $0.13 \text{ cm}^2$ ）。**D**）中度黑质高回声（ $0.25 \text{ cm}^2$ ）。请注意，此处高回声的红核（箭头）不应包含在黑质回声的追踪中。注意脑干中缝的回声强度降低，在这种情况下是无回声的。**E**）显著黑质高回声的斑片状外观（ $0.35 \text{ cm}^2$ ）。**F**）显著黑质高回声的条带状外观（ $0.42 \text{ cm}^2$ ），常见于帕金森病。



即使在同一个体中，如果使用不同的探头角度或不同的超声系统，黑质的外观也可能略有不同（8）。黑质的回声强度常通过在轴向切面上对黑质的回声信号（黑质回声区域）进行平面测量来评估（8，9）。为了避免来自基底池结构的回声伪影的干扰，黑质回声区域的标准测量方法是在声束入射的同侧进行。因此，右侧黑质的TCS从右侧进行，左侧黑质的TCS从左侧进行。通过轻微倾斜探头，可识别出显示同侧黑质回声信号最大延伸范围的轴向中脑切面。如果代表性黑质回声信号非常清晰，则立即冻结图像。如有必要，使用电影模式返回到最佳帧后，将中脑放大两到三倍。使用轨迹球，通过光标手动围绕黑质回声信号，从而自动计算回声区域。应避免错误地包含黑质邻近结构的高回声信号，即红核和基底池（1，8）。

**要点 3** 如果黑质回声信号在中脑脚的典型解剖位置显示，并且与红核和基底池的回声信号清晰分离，说明黑质回声信号得到了充分的可视化。

黑质回声强度的个体差异被认为是由不同程度的局部铁积聚和异常的铁蛋白化合物引起的，同时也与神经胶质的变化有关（2，10）。在18岁至75岁之间，正常人群的黑质回声强度分布可视为近乎恒定，在几十年中略有增加，但这种增加在80岁以上才明显（11-14）。为了评估个体的黑质回声强度是否正常或增加（“高回声”），使用正常人群中75%和90%的测量值作为参考，并取双侧测量的黑质回声强度中的较高者进行分类，如下：如果面积测量值低于75%的分位数，则为正常回声的黑质；如果面积测量值位于75%和90%的分位数之间，则为中度高回声的黑质；如果面积测量值高于90%的分位数，则为明显高回声的黑质（1）。为确定特定超声系统的正常范围，应至少对50名健康个体进行双侧检查，以获得至少100个测量值（2）。或者可以使用之前总结的、为各种超声系统发布的截断值（15）。原则上，无论使用哪种超声系统，黑质回声面积测量值 $<0.20\text{ cm}^2$ 可视为正常，而测量值 $>0.30\text{ cm}^2$ 则为明显高回声。0.20至0.30  $\text{cm}^2$ 之间的测量值分级取决于所用超声系统及其设置的特定截止值。建议刚开始评估黑质回声强度的研究者应由经验丰富的研究者进行指导，或参加欧洲神经超声与脑血流动力学学会（E黑质CH）等认证的超声实践课程。

黑质高回声在特发性帕金森病患者中的发生率超过90%，在疾病进程中不会显著改变，且与帕金森病的运动亚型和严重程度无关（2）。在8-13%的成年健康人群中也发现了明显的黑质高回声，这可能表明他们的黑质纹状体多巴胺能系统存在（亚临床）功能障碍（2，12）。在50至70岁之间未患帕金森病的人群中，黑质高回声与帕金森病发病风险增加20倍相关（16），然而在表现出这种TCS异常的健康受试者中，超过80%的人在其一生中不会发展为帕金森病。据报道，在一些脑部疾病中，如重度抑郁症、注意力缺陷多动障碍以及不同类型的肌张力障碍和小脑脊髓萎缩症，也会出现不同程度的黑质高回声（17）。因此，目前建议最好将TCS发现的黑质高回声与其他标志物结合使用，以评估有风险人群（如特发性快速眼动睡眠行为障碍患者）患帕金森病的可能性（18，19）。

单独进行黑质经颅超声有助于区分帕金森病与特发性震颤（20-22）。为了区分帕金森病与非典型帕金森综合征，应将黑质经颅超声与豆状核和第三脑室（Table 1）的经颅超声相结合（2, 15, 23-29）。黑质回声正常和豆状核高回声同时存在，对于区分非典型帕金森综合征与特发性帕金森病具有很高的预测价值（23, 24, 26, 27）。相反，黑质高回声性、嗅觉减退和不对称运动体征这三者同时存在，对帕金森病的预测性很高，甚至在疾病非常早期的阶段就能检测到（30）。

欧洲神经病学学会（EAN）和欧洲运动障碍学会分会（MDS-ES）推荐经颅超声用于：（I）帕金森病与非典型帕金森综合征和继发性帕金森综合征的鉴别诊断，（II）帕金森病的早期诊断，以及（III）检测帕金森病高风险人群（6）。

**表 1** 经颅超声在正常人群和各种运动障碍患者中的检查结果（改编自（15））。

异常经颅超声检查结果至少在一侧出现。符号表示作者在实验室中观察到的异常结果的相应频率：-，无病例发现；（+），很少发现（<10%）；+，偶尔发现（10-20%）；++，经常发现（30-50%）；+++，非常频繁地发现（>80%）。

综合征	黑质高回声	豆状核高回声	第三脑室宽度 >10mm	备注
正常 (年龄 > 50 岁)	(+)	+	(+)	
帕金森病	+++	+	(+)	
特发性震颤	+	+	(+)	
多系统萎缩症	(+)	+++	+	
理查森综合征	++	+++	+++	
皮质基底节变性	+++ 1	+++	-	1 双侧对称
路易体痴呆	+++ 1	++	+	1 双侧对称
威尔逊病	++	+++	+	
特发性肌张力障碍	(+)	+++	(+)	
亨廷顿病	++	++ 2	+	2 尾状核和/或豆状核高回声性

只有在基底池和红核清晰可见的情况下，才可在经颅超声中评估中脑中缝核。根据目前的共识指南，仅建议区分两种回声等级（正常与减低）（图 6、7）（1）。只有在从两侧颞部进行经颅超声检查均显示回声减低，且成像条件良好的情况下，才可认为中脑中缝核回声减低。

**要点 4** 如果基底池、中脑导水管和同侧红核清晰可见，则可以对中脑中缝核进行评估。

**图 7** 中脑中缝核回声等级的划分。A) 正常中缝核回声的 TCS 图像（箭头）。B) 中缝核回声中度减低的 TCS 图像（箭头）。C) 中缝核回声明显减低的 TCS 图像（箭头；未见缝核回声）。



中脑中缝核回声减低在正常人群中的检出率约为 10%，而在抑郁障碍患者中的检出率可达 50-70%（31，32）。尽管这种表现随时间的进展及其形态学基础仍不清楚，但它很可能反映了中枢 5-羟色胺系统的改变（33，34）。中脑中缝核回声减低与抑郁患者的自杀意念有关（35）。这一表现也常见于伴有抑郁的帕金森病或亨廷顿病患者（36-38）。

## 丘脑平面

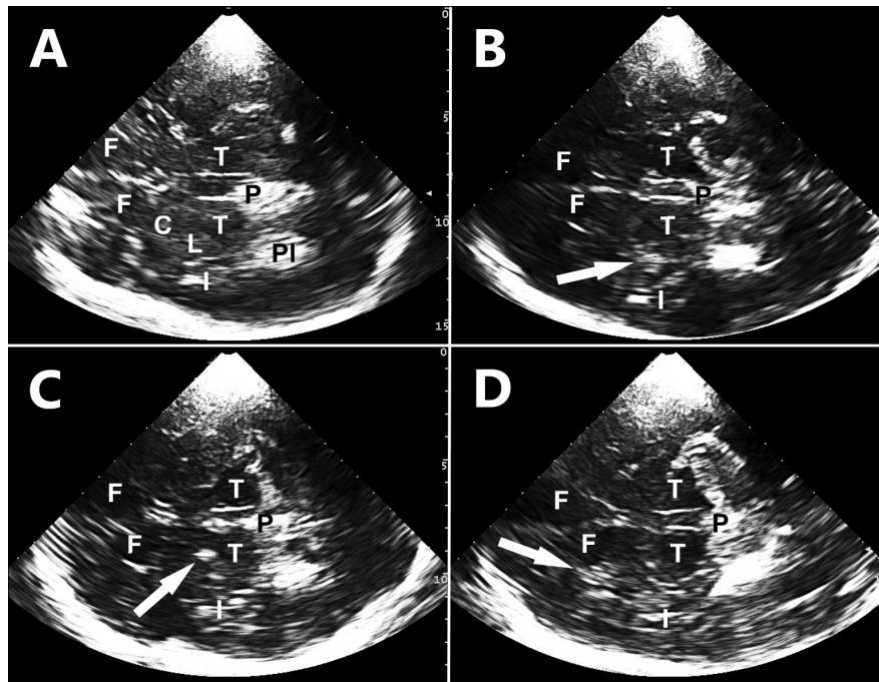
如果从轴向中脑平面开始，将探头向上倾斜约 20°，即可接近丘脑平面（基底节平面）（图 4）。即使骨窗不佳，松果体也会因其钙化而清晰可见，因此它是基底节平面中的一个重要标志结构。第三脑室出现在丘脑之间，呈高回声双线，显示其外侧边

界。在更靠前的中线附近，可显示侧脑室的前角；有时为了显示前角，需要将成像扇区稍微向前倾斜。

**要点 5** 如果松果体、双侧丘脑、第三脑室和对侧侧脑室前角均清晰可见，说明丘脑平面已充分显示。

在这个平面上，测量第三脑室和对侧侧脑室前角的宽度。大多数研究者测量第三脑室的最小宽度（1）。按照研究者在实验室的标准，对侧前角的宽度测量应在双侧前角交汇的最前方位置进行。脑室宽度的正常范围取决于年龄。对于 60 岁以下/以上的受试者，第三脑室宽度 $>7/ >10\text{mm}$  和前角宽度 $>17/ >20\text{mm}$  被认为是异常的（1）。第三脑室扩张是进行性核上性麻痹（理查森综合征）早期阶段的特征性表现，尤其是在合并黑质高回声的情况下（25，27）。所有脑室明显扩张表明严重脑萎缩或脑积水。基底节（黑质、尾状核）通常在探查侧的对侧进行评估（与红核不同），因为扇形超声图像中，对侧结构显示的面积更大。正常情况下，这些基底节在回声上与周围的白质无法区分（图 4）。与周围白质相比，基底节回声明显增强被视为异常发现（“高回声”）（图 8）。

**图 8** 丘脑水平基底节的 TCS 表现。C=尾状核头，F=侧脑室前角，I=岛叶，L=豆状核，P=松果体，PI=侧脑室背角脉络丛，T=丘脑。A) 正常基底节 TCS 表现。豆状核和尾状核与周围脑实质无法区分。B) 豆状核高回声（箭头），是非典型帕金森综合征的特征表现。C) 豆状核明显高回声的点状病变（箭头），由局部钙化引起，其高回声性与松果体相似。这一发现通常没有诊断意义。D) 尾状核高回声（箭头），常见于亨廷顿病。



豆状核或尾状核的高回声通常出现在一个局限的区域，而非弥漫性改变。高回声的基底节病变区域可以通过类似黑质高回声测量的平面测量法（39）进行量化。在这种情况下，只有在高回声区域面积大于  $0.20 \text{ cm}^2$  时，才应认为存在高回声。其他结构有时可能导致基底节高回声的误诊，这主要是其侧方成像伪影所导致的（例如高回声的脑室边界、基底池）。此外，在骨窗条件非常好的患者中，来自高回声脑室结构（边界、脉络丛）的回声伪影可能会被误认为基底节高回声。为避免此类误诊，应通过轻微倾斜和旋转探头来探索基底节与邻近结构之间的解剖关系（15）。豆状核高回声在患有全身性、节段性、局部性和任务相关性特发性肌张力障碍的患者中是一个常见但非特异性的表现（15, 39）。它也是铁、锰或铜积聚的脑疾病的典型表现之一，例如威尔逊病（40）。豆状核高回声有助于区分非典型帕金森综合征与帕金森病（23, 24, 26, 27）。尾状核高回声被认为是亨廷顿病患者的一个常见表现（37, 41），这可能有助于与其他舞蹈病进行区分。基底节明显的高回声，其亮度与松果体和侧脑室背角脉络丛钙化结构的亮度相似，表明存在钙化，可能在老年人中表现为点状病变，但在法氏病中更为广泛（2, 42）。

## 深部脑刺激电极

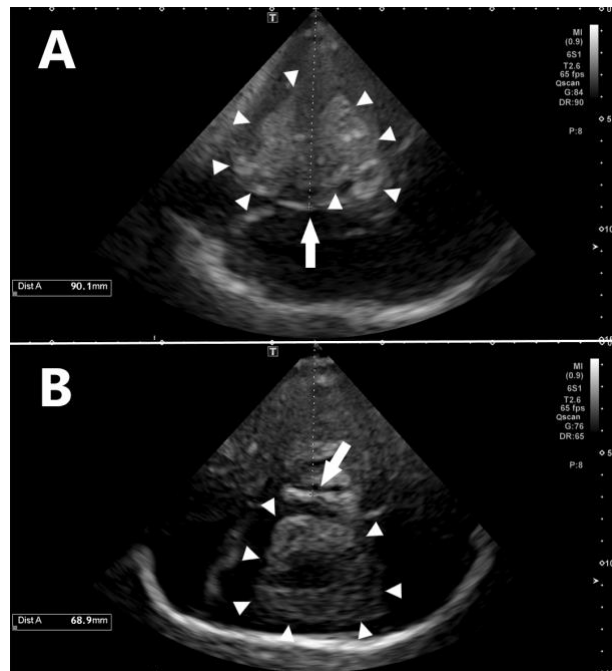
由于深部脑刺激（Deep brain stimulation, DBS）电极的高回声性和典型的成像伪影，它们在 TCS 上清晰可见[图 5]。由于 TCS 探头焦点区域的图像分辨率较高，我们倾向于评估基底节中与检查侧同侧的 DBS 电极位置（7）。TCS 能够有效地检测出 DBS 电极的严重错位。关于 DBS 电极在腹中间丘脑核、内侧苍白球和丘脑底核中最佳和次佳位置的详细标准已有报道（43）。此外，丘脑底核 DBS 电极位置的术后控制也可通过 TCS 轻松实现[图 5]。

## 神经重症监护医学中的 TCS

虽然 CT 和 MRI 目前仍然是颅内出血诊断的金标准，但 TCS 仍适用于床旁监测血肿大小和吸收情况，尤其是用于监测中线移位和脑室宽度（3）。在急性期，脑内出血表现为均匀、边界清晰和高回声[图 9]（44，45）。随着时间的推移，脑内出血的超声表现会发生变化，病灶中心的回声强度开始降低（45）。血肿的超声三维体积测量有助于预测预后（46）。然而，TCS 在诊断小病灶（ $<1 \times 1\text{cm}$ ）和皮质出血病灶方面存在局限性（45）。TCS 可以检测硬膜下血肿，特别是在可充分探查的情况下监测硬膜下血肿的大小（47）。此外，在患有脑室内出血等疾病的患者中，可以用 TCS 监测第三脑室和侧脑室前角的宽度（48）。TCS 还可用于监测占位性卒中患者的第三脑室中线移位（49），从症状侧（a）和无症状侧（b）测量 TCS 探头到第三脑室中心的距离，然后使用公式 $(a-b)/2$  计算第三脑室的中线移位[图 9]。研究表明，TCS 监测中线移位对占位性幕上缺血性卒中患者具有预后价值（49）。因此，TCS 可以被视为一种可靠的工具，用于监测具有足够声窗（ $>80\%$ 的患者）的急性幕上脑损伤患者的中线移位和脑室宽度。

**图 9** TCS 评估颅内大型血肿患者的中线移位。A) 探头表面与受压第三脑室之间的距离测量（ $a = 90\text{ mm}$ ），同时可见与检查同侧的急性半球血肿（三角形）。B) 探头表面与受压第三脑室之间的距离测量（ $b = 69\text{ mm}$ ），同时

可见与检查对侧的急性半球水肿（三角形）。第三脑室水平的中线移位计算如下： $(a-b)/2$ （此处为 10 mm）。



## 参考文献

1. 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.
2. Berg D, Godau J, Walter U. Transcranial sonography in movement disorders. *Lancet Neurol* 2008;7:1044-1055.
3. Harrer JU, Eyding J, Ritter M, Schminke U, Schulte-Altendorneburg G, Köhrmann M, Nedelmann M, et al. The potential of neurosonography in neurological emergency and intensive care medicine: monitoring of increased intracranial pressure, brain death diagnostics, and cerebral autoregulation— part 2. *Ultraschall Med* 2012;33:320-331; quiz 332-326.
4. Go CL, Frenzel A, Rosales RL, Lee LV, Benecke R, Dressler D, Walter U. Assessment of substantia nigra echogenicity in German and Filipino populations using a portable ultrasound system. *J Ultrasound Med* 2012;31:191-196.

5. Walter U, Kanowski M, Kaufmann J, Grossmann A, Benecke R, Niehaus L. Contemporary ultrasound systems allow high-resolution transcranial imaging of small echogenic deep intracranial structures similarly as MRI: a phantom study. *Neuroimage* 2008;40:551-558.
6. Berardelli A, Wenning GK, Antonini A, Berg D, Bloem BR, Bonifati V, Brooks D, et al. EFNS/MDS-ES/ENS [corrected] recommendations for the diagnosis of Parkinson's disease. *Eur J Neurol* 2013;20:16-34.
7. Walter U, Kirsch M, Wittstock M, Müller JU, Benecke R, Wolters A. Transcranial sonographic localization of deep brain stimulation electrodes is safe, reliable and predicts clinical outcome. *Ultrasound Med Biol* 2011;37:1382-1391.
8. Walter U. How to measure substantia nigra hyperechogenicity in Parkinson disease: detailed guide with video. *J Ultrasound Med* 2013;32:1837-1843.
9. van de Loo S, Walter U, Behnke S, Hagenah J, Lorenz M, Sitzer M, Hilker R, et al. Reproducibility and diagnostic accuracy of substantia nigra sonography for the diagnosis of Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2010;81:1087-1092.
10. Berg D, Godau J, Riederer P, Gerlach M, Arzberger T. Microglia activation is related to substantia nigra echogenicity. *J Neural Transm (Vienna)* 2010;117:1287-1292.
11. Behnke S, Double KL, Duma S, Broe GA, Guenther V, Becker G, Halliday GM. Substantia nigra echomorphology in the healthy very old: Correlation with motor slowing. *Neuroimage* 2007;34:1054-1059.
12. Berg D, Becker G, Zeiler B, Tucha O, Hofmann E, Preier M, Benz P, et al. Vulnerability of the nigrostriatal system as detected by transcranial ultrasound. *Neurology* 1999;53:1026-1031.
13. Hagenah J, König IR, Sperner J, Wessel L, Seidel G, Condefer K, Saunders-Pullman R, et al. Life-long increase of substantia nigra hyperechogenicity in transcranial sonography. *Neuroimage* 2010;51:28-32.
14. Mehnert S, Reuter I, Schepp K, Maaser P, Stolz E, Kaps M. Transcranial sonography for diagnosis of Parkinson's disease. *BMC Neurology* 2010;10:9.
15. Walter U, Školoudík D. Transcranial sonography (TCS) of brain parenchyma in movement disorders: quality standards, diagnostic applications and novel technologies. *Ultraschall Med* 2014;35:322-331.
16. Berg D, Behnke S, Seppi K, Godau J, Lerche S, Mahlkecht P, Liepelt-Scarfone I, et al. Enlarged hyperechogenic substantia nigra as a risk marker for Parkinson's disease. *Mov Disord* 2013;28:216-219.

17. Walter U. Substantia nigra hyperechogenicity is a risk marker of Parkinson's disease: no. *J Neural Transm (Vienna)* 2011;118:607-612.
18. Heinzl S, Kasten M, Behnke S, Vollstedt EJ, Klein C, Hagenah J, Pausch C, et al. Age- and sex-related heterogeneity in prodromal Parkinson's disease. *Mov Disord* 2018;33:1025-1027.
19. Pilotto A, Heinzl S, Suenkel U, Lerche S, Brockmann K, Roeben B, Schaeffer E, et al. Application of the movement disorder society prodromal Parkinson's disease research criteria in 2 independent prospective cohorts. *Mov Disord* 2017;32:1025-1034.
20. Doepp F, Plotkin M, Siegel L, Kivi A, Gruber D, Lobsien E, Kupsch A, et al. Brain parenchyma sonography and 123I-FP-CIT SPECT in Parkinson's disease and essential tremor. *Mov Disord* 2008;23:405-410.
21. Heim B, Peball M, Hammermeister J, Djamshidian A, Krismer F, Seppi K. Differentiating Parkinson's Disease from Essential Tremor Using Transcranial Sonography: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Parkinsons Dis* 2022;12:1115-1123.
22. Stockner H, Sojer M, K KS, Mueller J, Wenning GK, Schmidauer C, Poewe W. Midbrain sonography in patients with essential tremor. *Mov Disord* 2007;22:414-417.
23. Alonso-Canovas A, Tembl Ferrairó JI, Martínez-Torres I, Lopez-Sendon Moreno JL, Parees-Moreno I, Monreal-Laguillo E, Pérez-Torre P, et al. Transcranial sonography in atypical parkinsonism: How reliable is it in real clinical practice? A multicentre comprehensive study. *Parkinsonism Relat Disord* 2019;68:40-45.
24. Behnke S, Berg D, Naumann M, Becker G. Differentiation of Parkinson's disease and atypical parkinsonian syndromes by transcranial ultrasound. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005;76:423-425.
25. Ebentheuer J, Canelo M, Trautmann E, Trenkwalder C. Substantia nigra echogenicity in progressive supranuclear palsy. *Mov Disord* 2010;25:773-777.
26. Monaco D, Berg D, Thomas A, Di Stefano V, Barbone F, Vitale M, Ferrante C, et al. The predictive power of transcranial sonography in movement disorders: a longitudinal cohort study. *Neurol Sci* 2018;39:1887-1894.
27. Walter U, Dressler D, Probst T, Wolters A, Abu-Mugheisib M, Wittstock M, Benecke R. Transcranial brain sonography findings in discriminating between parkinsonism and idiopathic Parkinson disease. *Arch Neurol* 2007;64:1635-1640.
28. Walter U, Dressler D, Wolters A, Probst T, Grossmann A, Benecke R. Sonographic discrimination of corticobasal degeneration vs progressive supranuclear palsy. *Neurology* 2004;63:504-509.

29. Walter U, Dressler D, Wolters A, Wittstock M, Greim B, Benecke R. Sonographic discrimination of dementia with Lewy bodies and Parkinson's disease with dementia. *J Neurol* 2006;253:448-454.
30. Busse K, Heilmann R, Kleinschmidt S, Abu-Mugheisib M, Höppner J, Wunderlich C, Gemende I, et al. Value of combined midbrain sonography, olfactory and motor function assessment in the differential diagnosis of early Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2012;83:441-447.
31. Becker G, Becker T, Struck M, Lindner A, Burzer K, Retz W, Bogdahn U, et al. Reduced echogenicity of brainstem raphe specific to unipolar depression: a transcranial color-coded real-time sonography study. *Biol Psychiatry* 1995;38:180-184.
32. Krogias C, Walter U. Transcranial Sonography Findings in Depression in Association With Psychiatric and Neurologic Diseases: A Review. *J Neuroimaging* 2016;26:257-263.
33. 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;4:21-31.
34. Kostić M, Munjiza A, Pesic D, Peljto A, Novakovic I, Dobricic V, Tosevski DL, et al. A pilot study on predictors of brainstem raphe abnormality in patients with major depressive disorder. *J Affect Disord* 2017;209:66-70.
35. Budisic M, Karlovic D, Trkanjec Z, Lovrencic-Huzjan A, Vukovic V, Bosnjak J, Demarin V. Brainstem raphe lesion in patients with major depressive disorder and in patients with suicidal ideation recorded on transcranial sonography. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2010;260:203-208.
36. Berg D, Supprian T, Hofmann E, Zeiler B, Jäger A, Lange KW, Reiners K, et al. Depression in Parkinson's disease: brainstem midline alteration on transcranial sonography and magnetic resonance imaging. *J Neurol* 1999;246:1186-1193.
37. Krogias C, Eyding J, Postert T. Transcranial sonography in Huntington's disease. *Int Rev Neurobiol* 2010;90:237-257.
38. Walter U, Hoepfner J, Prudente-Morrissey L, Horowski S, Herpertz SC, Benecke R. Parkinson's disease-like midbrain sonography abnormalities are frequent in depressive disorders. *Brain* 2007;130:1799-1807.
39. Naumann M, Becker G, Toyka KV, Supprian T, Reiners K. Lenticular nucleus lesion in idiopathic dystonia detected by transcranial sonography. *Neurology* 1996;47:1284-1290.
40. Walter U. Transcranial sonography in brain disorders with trace metal accumulation. *Int Rev Neurobiol* 2010;90:166-178.

41. Kozel J, Školoudík D, Ressler P, Michalčová P, Dušek P, Hanzlíková P, Dvořáčková N, et al. Echogenicity of Brain Structures in Huntington's Disease Patients Evaluated by Transcranial Sonography - Magnetic Resonance Fusion Imaging using Virtual Navigator and Digital Image Analysis. *Ultraschall Med* 2023.
42. Brüggemann N, Schneider SA, Sander T, Klein C, Hagenah J. Distinct basal ganglia hyperechogenicity in idiopathic basal ganglia calcification. *Mov Disord* 2010;25:2661-2664.
43. Walter U, Müller JU, Rösche J, Kirsch M, Grossmann A, Benecke R, Wittstock M, et al. Magnetic resonance-transcranial ultrasound fusion imaging: A novel tool for brain electrode location. *Mov Disord* 2016;31:302-309.
44. Mäurer M, Shambal S, Berg D, Woydt M, Hofmann E, Georgiadis D, Lindner A, et al. Differentiation between intracerebral hemorrhage and ischemic stroke by transcranial color-coded duplex-sonography. *Stroke* 1998;29:2563-2567.
45. Seidel G, Kaps M, Dorndorf W. Transcranial color-coded duplex sonography of intracerebral hematomas in adults. *Stroke* 1993;24:1519-1527.
46. Niesen WD, Schlaeger A, Bardutzky J, Fuhrer H. Correct Outcome Prognostication via Sonographic Volumetry in Supratentorial Intracerebral Hemorrhage. *Front Neurol* 2019;10:492.
47. Niesen WD, Burkhardt D, Hoeltje J, Rosenkranz M, Weiller C, Sliwka U. Transcranial grey-scale sonography of subdural haematoma in adults. *Ultraschall Med* 2006;27:251-255.
48. Kiphuth IC, Huttner HB, Struffert T, Schwab S, Köhrmann M. Sonographic monitoring of ventricle enlargement in posthemorrhagic hydrocephalus. *Neurology* 2011;76:858-862.
49. Gerriets T, Stolz E, Modrau B, Fiss I, Seidel G, Kaps M. Sonographic monitoring of midline shift in hemispheric infarctions. *Neurology* 1999;52:45-49.