

# ALTERAÇÕES DE NEUROIMAGEM NO PARKINSONISMO

## Estudo de cinco casos

*Maria do Desterro Leiros da Costa<sup>1</sup>, Lílian Regina Gonçalves<sup>2</sup>,  
Egberto Reis Barbosa<sup>3</sup>, Luiz Alberto Bacheschi<sup>4</sup>*

**RESUMO** - Apresentamos 5 casos de parkinsonismo nos quais as imagens de ressonância magnética (RM) mostram alterações em estruturas do circuito dos núcleos da base (NB). Foram estudados 5 pacientes: 3 do sexo masculino e 2 do feminino nos quais as manifestações clínicas tiveram início nas faixas etárias de 5 a 52 anos. Os exames de RM foram realizados com equipamento de 1.5T. As imagens nas sequências em T2 evidenciaram hipersinal bilateral e simétrico nas seguintes topografias: exclusivamente na substância negra (3 casos), exclusivamente no globo pálido (1 caso) e envolvendo simultaneamente a substância negra, o globo pálido e as conexões nigro-estriatais (1 caso). Em três casos havia dados sugestivos de parkinsonismo secundário: um pelo herbicida glifosato; outro após vacinação anti-sarampo; outro após período de coma por encefalite. Nos dois casos restantes, o diagnóstico clínico era de doença de Parkinson (DP). Entretanto, nesses dois casos, os dados da RM permitiram excluir o diagnóstico inicial de DP. A RM foi fundamental para identificar casos de parkinsonismo secundário, embora em alguns destes pacientes não tenha sido possível determinar os agentes etiológicos.

**PALAVRAS-CHAVE:** ressonância magnética, substância negra, parkinsonismo secundário, doença de Parkinson, núcleos da base.

### **Neuroimaging abnormalities in parkinsonism: study of five cases**

**ABSTRACT** - We report the brain magnetic resonance (MR) imaging abnormalities observed at the basal ganglia system of 5 patients (2 female and 3 male), who fulfilled the criteria of parkinsonism. The onset of parkinsonian syndrome ranged from 5 to 52 years old. All patients underwent MR exams with a 1.5T MR equipment. High field T2-weighted sequences disclosed hypersignal bilateral and symmetrically located exclusively at substantia nigra (3 cases), exclusively at globus pallidus (1 case) and simultaneously at substantia nigra, globus pallidus and nigro-striatal interconnections (1 case). For three patients, the diagnose of secondary parkinsonism was supported by clinical data: the first had the onset of the symptoms after the exposure to an herbicide (glyphosate); the second after vaccination against measles; the third after coma due to encephalitis. For the other two patients, the onset of PS was progressive, resembling a typical idiopathic Parkinson's disease (PD) but the findings at the MR dismissed this initial diagnose. In this study, the contribution of neuroimaging was crucial to recognize secondary parkinsonism though the ethiological agents could not be determined in these patients.

**KEY WORDS:** magnetic resonance imaging, substantia nigra, secondary parkinsonism, Parkinson's disease, basal ganglia.

O parkinsonismo ou síndrome acinético-rígida caracteriza-se por rigidez, oligocinesia, tremor em repouso e instabilidade postural, decorrentes de disfunções na via dopaminérgica nigro-estriatal. Quanto à etiologia, o parkinsonismo pode ser dividido em 3 categorias: parkinsonismo primário ou doença de Parkinson (DP); parkinsonismo secundário; parkinsonismo-plus. No parkinsonismo secundário, pode

ser reconhecida, uma causa específica; parkinsonismo-plus refere-se a um grupo de doenças degenerativas que se expressam por síndrome acinético-rígida associada a outras manifestações neurológicas habitualmente não encontradas na DP.

As principais causas de parkinsonismo secundário são: drogas (neurolépticos, benzamidas), intoxicações exógenas (manganês, cianeto, monóxido de

Divisão de Clínica Neurológica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HC - FMUSP), São Paulo SP, Brasil: <sup>1</sup>Pós-Graduanda do Departamento de Neurologia da FMUSP. Professora Assistente de Neuroanatomia da Universidade Federal da Paraíba; <sup>2</sup>Médica Colaboradora da Divisão de Clínica Neurológica do HC-FMUSP; <sup>3</sup>Livre Docente da FMUSP; <sup>4</sup>Professor Adjunto da FMUSP.

Recebido 3 Setembro 2002, recebido na forma final 22 Janeiro 2003. Aceito 29 Janeiro 2003.

*Dr. Maria do Desterro Leiros da Costa - Divisão de Clínica Neurológica HC - FMUSP - Avenida Dr. Enéas de Carvalho Aguiar 255/5084 - 05403-000 São Paulo SP - Brasil.*

carbano, herbicidas), encefalites, processos expansivos do SNC, multienfarto cerebral, hidrocefalia, distúrbios metabólicos e endócrinos<sup>1-4</sup>.

Apresentamos 5 casos de parkinsonismo associados a alterações estruturais de neuroimagem cujas peculiaridades clínicas e/ou de neuroimagem sugerem etiologia secundária. Esses pacientes foram acompanhados no Ambulatório de Distúrbios do Movimento do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP) e integram a casuística de um estudo retrospectivo enfocando as correlações clínicas e de neuroimagem nos distúrbios do movimento; três deles foram anteriormente relatados na literatura<sup>5-8</sup>.

### CASOS

**Caso 1** - Homem (Rg-HC 3204675B), pardo, vigilante aposentado, previamente hígido, relata aos 52 anos de idade, quando aplicava o herbicida glifosato no jardim do seu local de trabalho, sem proteção, derramou acidentalmente aquele produto sobre o seu corpo. O herbicida permaneceu em contato com a pele por aproximadamente trinta minutos; seis horas após apresentava indisposição geral e hiperemia nas conjuntivas e nas áreas cutâneas expostas ao contato com o herbicida. Uma semana depois, surgiram nas áreas cutâneas hiperemiadas vesículas que duraram quinze dias. Um mês após, desenvolveu quadro de parkinsonismo generalizado de predomínio rígido-acinético e parestesias de predomínio distal nos qua-

tro membros. O quadro parkinsoniano evoluiu de forma progressiva e as parestesias desapareceram espontaneamente após seis meses. Desde o início dos sintomas apresentava déficit de memória para fatos recentes. Recebeu levodopa (500mg/dia) com boa resposta. Dois anos depois foi encaminhado ao Ambulatório de Distúrbios do Movimento da Clínica Neurológica do HCFMUSP. Ao Mini Exame do Estado Mental<sup>9</sup> mostrou escore de 23 pontos em 30 possíveis; as dificuldades mais evidentes foram nas áreas de atenção, memória e cálculo. Ao exame neurológico (em fase "on") constatou-se síndrome acinético-rígida (grau III na escala de Hoehn e Yahr). Os demais dados do exame neurológico, a bioquímica do sangue e eletro-neuromiografia dos quatro membros estavam dentro da normalidade. As imagens de RM em T2 revelaram bilateral e simetricamente: hipersinal no globo pálido, substância negra, via nigro-estriatal, e substância cinzenta periaquedutal (Fig 1-A).

**Caso 2** - Mulher (Rg-HC 2024263K), branca. Aos 26 anos começou a apresentar sinais de parkinsonismo no membro superior direito que gradualmente estenderam-se para os outros membros. Ao fim de 6 anos de evolução o quadro já havia se generalizado e 12 anos após a marcha só era possível com auxílio. Iniciou tratamento no Ambulatório de Distúrbios do Movimento da Clínica Neurológica do HCFMUSP aos 39 anos de idade, 13 anos após o início do quadro, ocasião em que estava no segundo mês de sua décima gestação, que transcorreu sem complicações e a criança nasceu sem anormalidades. Nessa época

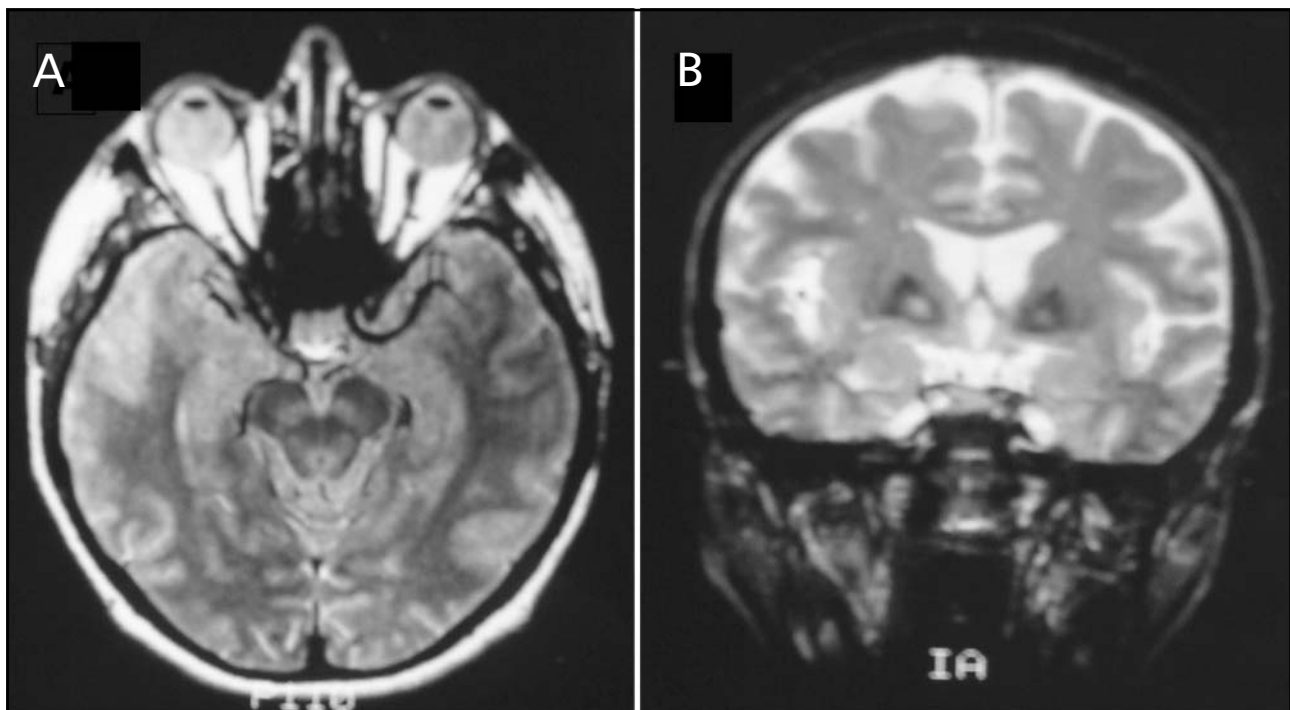


Fig 1. A (Caso 1): Hipersinal em T2 bilateral e simétrico na substância negra e substância cinzenta periaquedutal. B (Caso 2): Lesões simétricas em T2 nos globos pálidos de tipo "olhos de tigre", caracterizadas por hipersinal central e acentuação do hiposinal periférico.

o exame neurológico mostrava acentuada síndrome acinético-rígida associada a diminuição de convergência ocular e limitação do olhar vertical para cima. A investigação laboratorial para doença de Wilson foi negativa. Com o diagnóstico sindrômico de parkinsonismo de instalação precoce, a paciente passou a receber levodopa (750 mg/dia), com excelente resposta. Com 28 anos de evolução, o quadro parkinsoniano correspondia ao estágio V da escala de Hoehn e Yahr, sem outras anormalidades ao exame neurológico. Foi submetida à RM do encéfalo que revelou em T2 lesões simétricas nos globos pálidos compatíveis com a descrição em "olhos de tigre" caracterizadas por hipersinal central cercado por acentuação do hiposinal normalmente observado nessas estruturas (Fig 1-B).

**Caso 3** - Homem (RG-HC 25955771), branco. Aos 5 anos de idade, 15 dias após ter recebido injeção subcutânea de vacina anti-sarampo (preparada com vírus vivo), apresentou febre (de 39-40°) que durou 4 dias. Já tinha história de vacinação prévia anti-sarampo aos nove meses de idade. Após esse período febril, desenvolveu disartria e síndrome acinético-rígida generalizada, predominando no hemisfério esquerdo. Uma semana após o início da febre, apresentou crise convulsiva tônico-clônica que acometeu o hemisfério direito. Não houve perda da consciência em nenhum momento da evolução da doença. O exame do líquido cefalorraqueano (LCR) realizado uma semana após o início da febre mostrou discreta pleiocitose (20 células) de predomínio linfomonocitário. Um mês após, o paciente foi transferido para o HCFMUSP com síndrome acinético-rígida generalizada predominando no hemisfério esquerdo, totalmente dependente para a realização das

tarefas motoras elementares do cotidiano. Não havia antecedentes familiares relevantes. O exame do LCR, repetido um mês após o início do quadro, mostrou-se normal, bem como o estudo do metabolismo do cobre. A tomografia de crânio e o eletroencefalograma não mostraram anormalidades. RM de encéfalo três meses após o quadro febril mostrou hipersinal em T2 na substância negra, mais evidente do lado esquerdo, sugestivo de gliose secundária. Foi medicado com levodopa (125 mg/dia), com boa resposta; porém surgiram precocemente (em menos de 1 mês) discinesias induzidas por essa droga. Atualmente, o paciente está com 15 anos de idade, com síndrome rígido-acinética acentuada (grau V na escala de Hoehn e Yahr). Nova RM de encéfalo não mostrou outras alteração (Fig 2-A).

**Caso 4** - Mulher (RgHC 2135883G), branca, hígida até os 12 anos de idade, passou a apresentar crises convulsivas clônicas, focais no membro superior direito, sem perda da consciência. Fez uso de fenobarbital, com controle parcial das crises; suspendeu-o por conta própria. Aos 14 anos, após o primeiro parto, voltou a apresentar crises convulsivas com as mesmas características. Nesta época, fez uso de associação de fenitoína e fenobarbital por alguns meses; interrompeu a medicação após tomar conhecimento da segunda gravidez. Aos 15 anos de idade, no 3º dia do puerpério, começou a apresentar crises convulsivas generalizadas subentrantes, febre de 40 a 41°C e evoluiu para quadro de coma que durou aproximadamente 1 mês. Neste período recebeu o diagnóstico de encefalite. Ao recuperar a consciência, apresentava dificuldade para falar, tremores de extremidades e lentidão à movimentação dos 4 membros. Recebeu alta hospitalar após 2 meses. Após 7

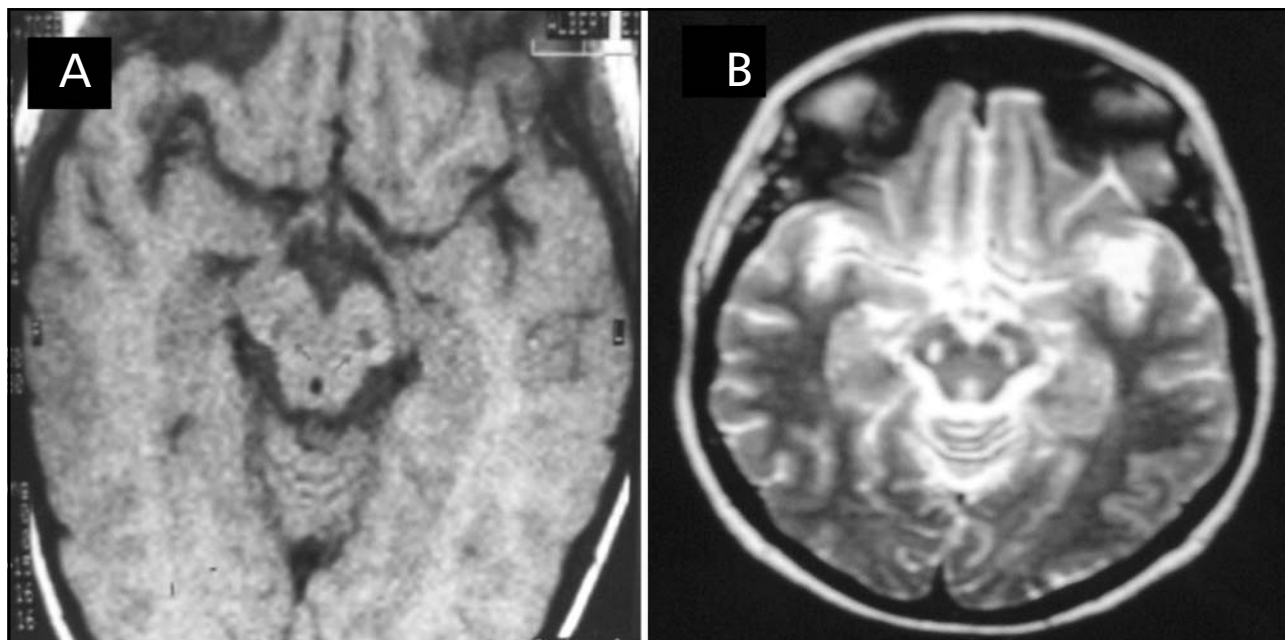


Fig 2. A (Caso 3): Hipersinal em T2 na substância negra mais evidente à esquerda, sugestivo de gliose secundária. B (Caso 4): Hipersinal em T2 na substância negra bilateralmente.

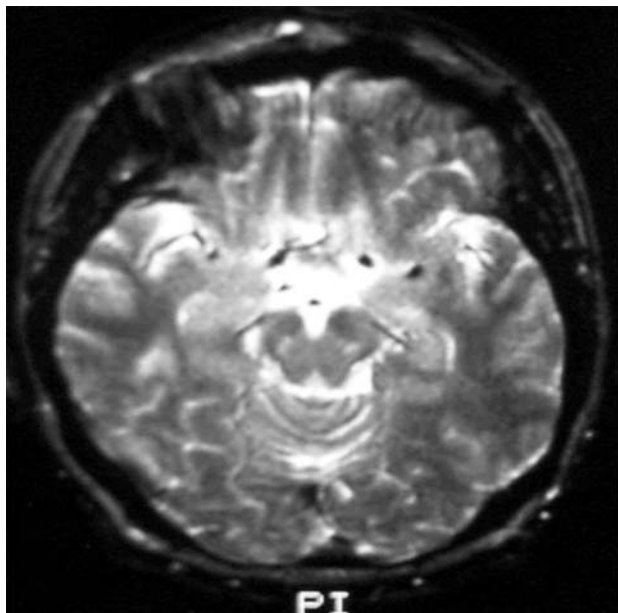


Fig 3. (Caso 5): Hipersinal simétrico em T2 na substância negra bilateralmente.

meses, aos 16 anos de idade, engravidou novamente e foi hospitalizada no 3º mês da gestação, recebeu o diagnóstico de DP e iniciou tratamento com levodopa (600 mg/dia) obtendo melhora importante do quadro neurológico e retornando às suas atividades habituais. Aos 20 anos, foi avaliada pela primeira vez no HCFMUSP. Ao exame neurológico, sem medicação, apresentava: psiquismo íntegro, funções cognitivas sem anormalidades e parkinsonismo generalizado predominando no hemisfério esquerdo. Os reflexos miotáticos eram vivos e os demais dados do exame neurológico estavam dentro da normalidade. Foi submetida aos exames de rotina de bioquímica do sangue, estudo do metabolismo do cobre, exame do LCR e eletroencefalograma, cujos resultados foram normais. RM do encéfalo revelou hipersinal em T2 na região da substância negra bilateralmente (Fig 2-B).

**Caso 5** - Homen (RgHC 23569001), branco, comerciante, previamente hígido. Aos 35 anos de idade, desenvolveu tremor e dificuldade para realizar movimentos com membro superior esquerdo. Após 6 meses, houve piora progressiva com acometimento do membro inferior esquerdo e dificuldade à deambulação. Procurou auxílio médico e na ocasião foi medicado com levodopa (750 mg/dia) associada a trihexifenidil. Não houve melhora da sintomatologia e aos 37 anos de idade foi submetido a talamotomia estereotáxica à direita. Houve melhora importante do tremor, o que permitiu a redução da dose de levodopa para 250 mg/dia. Um ano após a cirurgia, passou a apresentar o mesmo quadro clínico no hemisfério direito, que melhorou com reajuste da dose de levodopa. Aos 51 anos de idade foi atendido no Ambulatório de Distúrbios do Movimento da Clínica Neurológica do HCFMUSP, com parkinsonismo predominando no membro superior direi-

to, associado a discinesias de final de dose da levodopa e distonia matinal, sem outras anormalidades no exame neurológico. A RM do encéfalo mostrou em T2 hipersinal bilateral e simétrico na substância negra (Fig 3).

## DISCUSSÃO

Na RM as diferenças de sinal na sequência em T2 têm os seguintes significados: o hipersinal é atribuído a gliose, edema e/ou necrose, enquanto o hiposinal, evidenciado particularmente nos NB e mantos corticais, é atribuído a presença de ferro nestas estruturas. A maior nitidez dos NB na RM deve-se à susceptibilidade magnética ao ferro neles contido (efeito paramagnético) e à heterogeneidade do campo. O ferro acumula-se progressivamente nos NB com a idade, conferindo um crescente hiposinal nas sequências pesadas em T2 de alto campo e eco-gradiente. Em indivíduos normais, o ferro total do encéfalo apresenta maior concentração nos NB, e este acúmulo de ferro permite diferenciá-los das demais estruturas do sistema nervoso: por isso a RM é o exame de eleição para o estudo estrutural dos NB. Em ordem crescente, os NB com maior concentração de ferro são os seguintes: globo pálido, putâmen, substância negra, e caudado. Nos mantos corticais do cérebro e do cerebelo, as concentrações de ferro são semelhantes<sup>10-12</sup>.

Raramente são demonstráveis lesões estruturais nos NB em exames de neuroimagem de parkinsonianos, mesmo nos casos de parkinsonismo secundário que representam menos de 5% de todas as síndromes acinético-rígidas. Tradicionalmente, admite-se que na DP a neuroimagem é normal. As lesões focais restritas à SN em pacientes com parkinsonismo são incomuns e quando identificadas devem motivar a investigação de parkinsonismo de etiologia secundária<sup>13</sup>. Entretanto, estudos mais recentes têm assinalado algumas anormalidades estruturais e motivado a busca de parâmetros de neuroimagem para o diagnóstico das diferentes formas clínicas de parkinsonismo. Exames pos-mortem de pacientes com DP evidenciaram níveis mais elevados de ferro nos NB do que nos indivíduos sem história de patologia neurológica nas mesmas faixas etárias<sup>14</sup>. Além da DP, outras formas de parkinsonismo, como as patologias que constituem o *parkinsonismo-plus*, apresentam aumento da concentração de ferro nos NB. A acentuação do hiposinal nos NB nas imagens em T2 de parkinsonianos correlaciona-se a resposta pobre à levodopaterapia e pode ser indicador na diferenciação das várias formas clínicas de parkinsonismo<sup>15-19</sup>.

Pujol et al.<sup>20</sup> correlacionaram os desempenhos motores de dois grupos de indivíduos às medidas

das dimensões das suas substâncias negras através da RM. Foram selecionados 21 pacientes com DP e 21 indivíduos saudáveis nas mesmas faixas etárias e comparadas suas performances motoras. A largura da *pars compacta* da substância negra relacionava-se diretamente com a performance motora tanto nos indivíduos idosos saudáveis quanto nos que apresentavam DP. Os pacientes com DP exibiam significativa redução da largura da *pars compacta* da substância negra e esta redução era diretamente proporcional à gravidade do estado clínico do paciente. Resultados semelhantes foram descritos por Hutchinson Raff<sup>21</sup> que consideram o estudo das medidas da substância negra capaz de possibilitar o diagnóstico da DP em fase pré-sintomática e de diferenciar as diversas formas clínicas de parkinsonismo.

Em estudo a respeito das correlações entre lesões focais dos NB e repercussões motoras, Kailash et al.<sup>22</sup> constataram que alterações dessas estruturas são infrequentes no parkinsonismo e, quando presentes, são geralmente bilaterais e envolvem os núcleos lentiformes. Esses autores observaram, ainda, que lesões pequenas ou extensas do putâmen que ocorrem bilateralmente, assim como lesões bilaterais do globo pálido podem causar parkinsonismo. No mesmo estudo, constataram que lesões do núcleo caudado raramente causam alterações motoras, mas sim distúrbios do comportamento e alterações cognitivas. Porém lesões extensas dessas estruturas, com preservação do núcleo lentiforme, podem provocar parkinsonismo.

As alterações de neuroimagem dos NB da presente casuística caracterizam-se por hipersinal nas sequências em T2, indicativas de gliose secundária. Os Casos 1, 3 e 4, pelas peculiaridades das histórias clínicas associadas ao encontro de lesões estruturais de neuroimagem compatíveis com gliose, permitem inequívoca correlação etiológica e enquadram-se, respectivamente, nos diagnósticos de parkinsonismo por agente tóxico (glifosato), pós-vacinal e pós-encefalítico. No Caso 1, havia história de exposição a um herbicida, o glifosato, precedendo em poucas semanas a instalação da síndrome acinético-rígida. Neste caso, o hipersinal em T2 foi observado bilateral e simetricamente na substância negra, no globo pálido e nas conexões nigro-estriatais sugerindo gliose secundária a agressão neurotóxica. Quadros de parkinsonismo secundário a intoxicações exógenas têm sido relatados na literatura, porém são raros os casos com documentação por neuroimagem evidenciando alterações específicas de estruturas dos NB. Entre estes, constam o de Yoshii et al.<sup>23</sup> e os

mencionados por Pal et al.<sup>24</sup>, enfocando a intoxicação pelo manganês.

Os principais agentes tóxicos ambientais reconhecidos na etiologia do parkinsonismo secundário são: manganês, monóxido de carbono, dissulfeto de carbono, cianetos e MPTP (1-metil-4-fenil-1,2,3,6, tetra-hidropiridina). O glifosato, um derivado da glicina (sal de N-fosfometilglicina), é herbicida largamente utilizado; sua ação neurotóxica é conhecida e resulta da ativação dos receptores N-metil-D-aspartato (NMDA) pela glicina, que promovem o influxo de cálcio para o neurônio. Concentrações elevadas de glicina causam hiperexcitabilidade e morte celular<sup>25</sup>.

No Caso 3, o parkinsonismo instalou-se poucos dias após o paciente ter recebido segunda vacinação anti-sarampo e pode ser caracterizada como complicação neurológica pós-vacinal. No Caso 4, o parkinsonismo surgiu após quadro agudo de crises convulsivas subentrantes, febre e coma prolongado, dados fortemente indicativos de quadro encefalítico. As doenças infecciosas são, na atualidade, causas raras de parkinsonismo. Kim et al.<sup>26</sup> descreveram o caso de um menino de 7 anos que desenvolveu sintomas *flu-like*, seguidos de parkinsonismo associado a distonia, no qual as imagens da RM em T2 mostravam hipersinal em NB. Pradhan et al.<sup>27</sup>, em estudo de 52 casos de encefalite japonesa, observaram que cinco apresentavam lesões isoladas de substância negra à RM associadas a parkinsonismo; destes, três tiveram remissão completa do quadro após 1 ano e dois evoluíram com acentuada melhora.

A imagem em "olhos de tigre" observada no caso 2 caracteriza-se por áreas centrais simétricas de hipersinal nos globos pálidos, decorrentes de gliose, circundadas por halo de intenso hiposinal causado pelo efeito paramagnético do ferro. Essas características de neuroimagem tem sido associadas à doença de Hallervorden-Spatz, porém não são exclusivas dessa moléstia<sup>28</sup>.

Nos Casos 2 e 5 foram identificadas, respectivamente, lesões estruturais nos globos pálidos e na substância negra associadas a formas clínicas de parkinsonismo com resposta atípica à levodopaterapia. No caso 2 houve melhora do parkinsonismo, porém discinesias induzidas por essa droga surgiram precocemente; no caso 5 a resposta à levodopa foi precária desde o início. Nestes casos, a síndrome acinético-rígida instalou-se e evoluiu nos moldes de uma doença neurodegenerativa de início precoce (aos 26 e 35 anos, respectivamente), sem antecedentes indicativos de parkinsonismo secundário. O exame neu-

rológico não mostrava outras anormalidades, o que sugeria fortemente o diagnóstico de DP. Entretanto, a contribuição dos dados de neuroimagem fornecidos pela RM foi decisiva para se excluir o diagnóstico de DP, embora não tenha sido possível a definição precisa do diagnóstico etiológico.

Quanto à topografia, todos os casos apresentavam lesões acometendo estrutural e funcionalmente os circuitos nigro-estriatais, que permitem correlacioná-las com quadros de parkinsonismo apresentados pelos pacientes. O hipersinal em T2, observado nos NB de todos os pacientes, reforça a impressão de que as estruturas do circuito nigro-estriatal foram expostas a agressão que foi traduzida por gliose secundária. Nos Casos 3, 4 e 5, o hipersinal estava restrito, bilateralmente, à substância negra, sem outras alterações de neuroimagem; o caso 2 tem lesões restritas ao globos pálido e o caso 1 apresenta o maior número de estruturas lesadas (substância negra, globos pálidos, conexões nigro-estriatais e substância cinzenta periaquedutal). O parkinsonismo secundário demonstra a vulnerabilidade das estruturas nigro-estriatais à ação de substâncias neurotóxicas<sup>29</sup> e reforça a hipótese que relaciona a etiologia da DP à ação de um ou mais agentes ambientais, provavelmente associada a predisposição genética<sup>30</sup>. A análise destes cinco casos evidencia a utilidade da RM nos casos em que haja dúvida quanto à etiologia da síndrome parkinsoniana, já que na DP a RM é normal. Concluindo, casos com quadro clínico de DP que apresentem sinais neurológicos atípicos associados ou outras características não habituais como início súbito ou excessivamente precoce, antecedentes de exposição a tóxicos ou de quadros encefalopáticos precedendo a instalação dos sinais parkinsonianos devem ser sempre submetidos à RM. Os achados da RM podem permitir o diagnóstico de parkinsonismo secundário ou de parkinsonismo-plus.

A RM é um método relativamente simples e seguro, que tem mostrado grande valor no diagnóstico diferencial das síndromes acinético-rígidas.

## REFERÊNCIAS

- Jankovic J, Newmark M, Peter P. Parkinsonism and acquired hydrocephalus. *Mov Disord* 1986;1:59-64.
- Glatt S, Fine S, Kaplan J. Parkinsonism as a presentation of subdural hematoma. *Neurology* 1983;33(Suppl 2):61.
- Davis PL. The magnetic resonance imaging appearances of basal ganglia lesions in carbon monoxide poisoning. *Magn Reson Imaging* 1986;4:489-490.
- Bocola V, Fabbrini G, Sollecito A, Paladini C, Martucci N. Neuroleptic induced parkinsonism: MRI findings in relation to clinical course after withdrawal of neuroleptic drugs. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1996 Feb;60(2):213-216.
- Barbosa ER, Bittar MS, Bacheschi LA, Comerlatti LR, Scaff M. Precocious Parkinson's disease associated with "eye of the tiger" type pallidal lesions. *Arq Neuropsiquiatr* 1995;53:294-297.
- Barbosa ER, Costa MDL, Bacheschi LA, Scaff M, Leite CC. Parkinsonism after Glycine-Derivate Exposure. *Mov Disord* 2001;16:565-568.
- Alves RSC, Barbosa ER, Scaff M - Pos-vacinal parkinsonism. *Mov Disord* 1992;7:178-180.
- Costa MDL. Neuroimagem estrutural dos núcleos da base. Correlações clínico-radiológicas dos principais distúrbios do movimento. Dissertação de Mestrado. Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. São Paulo, 1999.
- Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Mini-Mental status": a practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res* 1975;12:189.
- Aoki S, Okada Y, Nishimura K, et al. Normal deposition of brain iron in childhood and adolescence: MR imaging at 1.5 T. *Radiology* 1989;172:381-385.
- Milton WJ, Atlas SW, Lexa FJ, Mozley PD, Gur RE. Deep gray matter hypointensity patterns with aging in healthy adults: MR imaging at 1.5 T. *Radiology* 1991;181:715-719.
- Schenker C, Meier D, Wichmann W, Boesiger P, Valavanis A. Age distribution and iron dependency in the globus pallidus and putamen. *Neuroradiology* 1993;35:119-124.
- Boecker H, Weindl A, Leenders K, et al. Secondary parkinsonism due to focal substantia nigra lesions: a PET study with [18F] FDG and [18F] fluorodopa. *Acta Neurol Scand* 1996;93:387-392.
- Sofic E, Riederer P, Heinsen H, et al. Increased iron (III) and total iron content in post mortem substantia nigra of parkinsonian brain. *J Neural Transm* 1988;74:199-205.
- Drayer BP, Olanov W, Burger P, Johnson GA, Herfkens R, Riederer S. Parkinson-plus syndrome: diagnosis using high field MR imaging of brain iron. *Radiology* 1986;159:493-498.
- Dexter DT, Carayon A, Agid FJ, et al. Alterations in the levels of iron, ferritin and other trace metals in Parkinson's disease and other neurodegenerative diseases affecting the basal ganglia. *Brain* 1991;114:1953-1975.
- Ye FQ, Allen PS, Martin WRW. Basal ganglia iron content in Parkinson's disease measured with magnetic resonance. *Mov Disord* 1996;11:243-249.
- Olanov CW. Magnetic resonance imaging in parkinsonism. *Neurol Clin* 1992;10:405-420.
- Schwarz J, Kraft E, Vogl T, Arnold G, Tatsch K, Oertel WH. Relative quantification of signal on T2-weighted images in the basal ganglia: limited value in differential diagnosis of patients with parkinsonism. *Neuroradiology* 1999;41:124-128.
- Pujol J, Junque C, Vendrell P, Grau JM, Capdevila. Reduction of the substantia nigra width and motor decline in aging and Parkinson's disease. *Arch Neurol* 1992;49:1119-1122.
- Hutchinson M, Raff U. Parkinson's disease: a novel MRI method for determining structural changes in the substantia nigra. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999; 67:815-818.
- Kailash P, Bhatia, Marsden CD. The behavioural and motor consequences of focal lesions of the basal ganglia in man. *Brain* 1994;117:859-876.
- Yoshii F, Kozuma R, Takahashi W, Haida M, Takagi S, Shinohara Y. Magnetic resonance imaging and 11C-N-methylspiperone/positron emission tomography studies in a patient with the interval form of carbon monoxide poisoning. *J Neurol Sci* 1998;18:160.
- Pal PK, Samii A, Calne DB. Manganese neurotoxicity: a review of clinical features, imaging and pathology. *Neurotoxicology* 1999;20:227-238.
- Newell DW, Barth A, Ricciardi TN, Malouf AT. Glycine causes increased excitability and neurotoxicity by activation of NMDA receptors in the hippocampus. *Exp. Neurol.* 1997;145:235-244.
- Kim JS, Choi IS, Lee MC. Reversible parkinsonism and dystonia following probable mycoplasma pneumoniae infection. *Mov Disord* 1995;10:510-512.
- Pradhan S, Pandey N, Shashank S, Gupta RK, Mathur A. Parkinsonism due to predominant involvement of substantia nigra in Japanese encephalitis. *Neurology* 1999;10:1781-1786.
- Ostergaard JR, Christensen T, Hansen KN. In vivo diagnosis of Hallervorden-Spatz disease. *Dev Med Child Neurol* 1995;37:827-833.
- Carlsson A, Forsstedt B. Possible mechanisms underlying the special vulnerability of dopaminergic neurons. *Acta Neurol Scand* 1991;(Suppl) 136:16-18.
- Rajput AH, Oxford KP, Beard CM, Kurland LT. Geography, drinking water, chemistry, pesticides and herbicides and the etiology of Parkinson's disease. *Can J Neurol Sci* 1987;14:414-418.