

# RELAÇÃO ENTRE DEGENERAÇÃO DO TRATO CÓRTICO-ESPINHAL ATRAVÉS DE RESSONÂNCIA MAGNÉTICA E ESCALA FUNCIONAL (ALSFRS) EM PACIENTES COM ESCLEROSE LATERAL AMIOTRÓFICA

Larissa Nery Garcia<sup>1</sup>, Alexandre Vallota da Silva<sup>2</sup>,  
Henrique Carrete Jr<sup>3</sup>, Francis Meire Favero<sup>4</sup>, Sissy Veloso Fontes<sup>5</sup>,  
Marcelo Tavares Moneiro<sup>6</sup>, Acary Souza Bulle de Oliveira<sup>7</sup>

**RESUMO** - A esclerose lateral amiotrófica (ELA) é doença neurodegenerativa que afeta o trato córtico-espinhal. A escala funcional de avaliação em ELA (ALSFRS) é um questionário que quantifica clinicamente as perdas motoras, enquanto a imagem por tensor de difusão (DTI) avalia a integridade das fibras através da fração de anisotropia (FA). No presente estudo, sete pacientes com ELA definida foram avaliados pela ALSFRS e imediatamente submetidos à DTI, obtendo valores de FA nas regiões: pedúnculo cerebral (PC), cápsula interna (CI) e substância branca subjacente às áreas motora primária (M1), motora secundária (M2) e somestésica (SI). Um grupo controle foi constituído de doze indivíduos saudáveis. Os pacientes apresentaram valores de FA significativamente menores que os controles, com tendência à maior redução à direita e nas regiões mais caudais. Curiosamente, os valores de FA estavam reduzidos na área somestésica. Não foi observada correlação entre a duração dos sintomas e os valores de FA. Apesar da correlação entre os valores da ALSFRS e a degeneração em PC e CI, nossos resultados sugerem que essa escala subjetiva não é um bom parâmetro para a avaliação do dano estrutural nas porções encefálicas do trato corticoespinhal.

**PALAVRAS-CHAVE:** esclerose lateral amiotrófica, escala de funcionalidade, ALSFRS, tensor de difusão de imagem (DTI).

## **Correlation between corticospinal tract degeneration through magnetic resonance imaging, and functional scale (ALSFRS) in patients with amyotrophic lateral sclerosis**

**ABSTRACT** - Amyotrophic lateral sclerosis (ALS) is a neurodegenerative disease that affects the corticospinal tract. ALS functional rating scale (ALSFRS) is a questionnaire that quantifies motor deficits, while diffusion tensor imaging (DTI) evaluates the integrity of fibers through the fractional anisotropy (FA). In the present study, seven ALS patients were evaluated by ALSFRS and immediately submitted to DTI, getting FA values in the following regions: cerebral peduncle (PC), internal capsule (CI) and the white matter under the primary motor cortex (M1), secondary motor cortex (M2) and somesthetic cortex (SI). A control group was constituted by twelve healthy individuals. FA values in patients were significantly lower when compared with controls, with a tendency to higher reductions in the right hemisphere and more inferior regions. Interestingly, FA values were reduced in somesthetic area. No correlation was observed between symptoms duration and FA values. Despite the correlation observed between ALSFRS scores and degeneration in PC and CI, our results suggest that this subjective scale is not a good parameter for the evaluation of the structural damage in encephalic portions of the corticospinal tract.

**KEY WORDS:** amyotrophic lateral sclerosis, functional scale, ALSFRS, diffusion tensor imaging (DTI).

A esclerose lateral amiotrófica (ELA) é doença neurodegenerativa progressiva do sistema nervoso central (SNC), associada à degeneração e perda de neurônios motores do córtex cerebral, tronco encefálico

e medula espinhal<sup>1,2</sup>. Observa-se, portanto, o comprometimento de neurônios motores superiores (NMS) e inferiores (NMI)<sup>2,8</sup>. A doença afeta as fibras ao longo do trato córtico-espinhal (TCE)<sup>2,3</sup>, que constitui o

<sup>1</sup>Pós-Graduada em Fisioterapia, Departamento de Neurologia / Neurocirurgia, Universidade Federal de São Paulo - Escola Paulista de Medicina, São Paulo SP, Brasil (UNIFESP-EPM); <sup>2</sup>Doutor em Neurociência, Departamento de Ciências da Saúde, UNIFESP-EPM; <sup>3</sup>Neurorradiologista, Departamento de Diagnóstico por Imagem, UNIFESP-EPM; <sup>4</sup>Mestre em Fisioterapia, Departamento de Neurologia / Neurocirurgia, UNIFESP-EPM; <sup>5</sup>Doutora em Fisioterapia, Departamento de Neurologia / Neurocirurgia, UNIFESP-EPM; <sup>6</sup>Especializando em Neurorradiologia, Departamento de Diagnóstico por Imagem, UNIFESP-EPM; <sup>7</sup>Doutor em Medicina, Departamento de Neurologia / Neurocirurgia, UNIFESP-EPM. Apoio financeiro CAPES, CNPq e FAPESP.

Recebido 30 Janeiro 2007, recebido na forma final 15 Maio 2007. Aceito 23 Junho 2007.

Dr. Alexandre Vallota da Silva - Lab Neurologia Experimental UNIFESP-EPM - Rua Botucatu 862 - 04023-900 São Paulo SP - Brasil.  
E-mail: avsilva@unifesp.br

maior e mais importante sistema de fibras descendentes do cérebro humano, transmitindo os impulsos que controlam os movimentos voluntários<sup>9,10</sup>. Há várias hipóteses etiopatogênicas para a ELA, como (a) mutação da enzima catalisadora superóxido-dismutase (SOD-1), que aumenta os radicais livres e induz a apoptose do neurônio motor, (b) excitotoxicidade com aumento de glutamato, (c) fatores virais tardios da infecção subclínica de poliovírus (poliomielite), (d) stress oxidativo, (e) fatores ambientais e exposição a determinadas substâncias químicas, que agiriam no receptor de glutamato, como chumbo, alumínio e mercúrio<sup>11-15</sup>. Dentre as avaliações clínicas em ELA, que originam informações sobre mortalidade, função pulmonar, força muscular, déficit neurológico e incapacidade, encontramos a escala funcional de avaliação em esclerose lateral amiotrófica (ALSFRS – *Amyotrophic Lateral Sclerosis Functional Rating Scale*). Essa escala utiliza uma pontuação de 0 (pior função) a 40 (melhor função), podendo ser convertida em uma escala de 100 pontos<sup>16,17</sup>. A ALSFRS quantifica e avalia as funções motoras, bulbares e respiratórias dos pacientes com ELA, funcionando com um indicativo prognóstico<sup>17</sup>. O diagnóstico da ELA atualmente é baseado na história e progressão da doença, com evidências do envolvimento do NMS e NMI<sup>4</sup>, segundo os critérios do El Escorial<sup>18</sup>. Para detectar o comprometimento do NMI, utiliza-se a eletroneuromiografia (ENMG), que avalia a velocidade de condução nervosa das fibras motoras<sup>19,20</sup>. Por outro lado, é difícil detectar o envolvimento do NMS, pois muitas vezes os sinais de comprometimento são discretos, gerando dúvidas para diagnóstico definitivo de ELA e a necessidade de exclusão de outras doenças<sup>2,4,5,20</sup>.

Além dos parâmetros clínicos, algumas técnicas de neuroimagem podem ser usadas para avaliar as lesões do SNC em pacientes com ELA. Assim, mudanças e anormalidades do trato corticoespinal (TCE) têm sido detectadas *in vivo*<sup>21</sup>. Estudos recentes com ressonância magnética (RM) demonstram atrofia do sistema motor, particularmente no trato piramidal, e sinais de alterações no córtex motor, em estágios mais avançados da doença<sup>5,7,8,10,11,19,22-30</sup>. Especificamente, a imagem por tensor de difusão (*Diffusion tensor imaging* – DTI), também chamada “tratografia”, é atualmente o método mais sensível para avaliar a integridade das fibras da substância branca<sup>1-4,8,19,20,22,23-25,27,29-31</sup>. A DTI é uma técnica capaz de caracterizar as propriedades das moléculas da água, baseado na sua difusão. Em pessoas vivas, os movimentos dessas moléculas são limitados devido à presença de membranas, macromoléculas e estruturas subcelulares, que se comportam

como uma barreira para a difusão, impondo uma polarização direcional e resultando em uma anisotropia<sup>3,5,11,20</sup>. Assim, a difusão é mais elevada no sentido ao longo dos tratos de fibras do que perpendicular a eles<sup>2,31</sup>. O colapso nesses obstáculos observado na degeneração do NMS eleva a difusão, estando associado à redução da anisotropia<sup>20</sup>. Esse direcionamento da difusão pode ser quantificado pelo índice *fractional anisotropy* (FA), que analisa quantitativamente o grau de deterioração das fibras e está ligado à qualidade e densidade nas estruturas orientadas no tecido. A escala de valores para o FA vai de zero (difusão não direcionada) a um (difusão ao longo de uma única direção).

O objetivo deste estudo foi avaliar parâmetros clínicos e imagenológicos quantitativos em pacientes com ELA definida, utilizando a escala de funcionalidade ALSFRS e verificando sua relação com a degeneração do TCE através da RM, utilizando o tensor de difusão de imagem (DTI).

## MÉTODO

A seleção de pacientes com ELA foi realizada no Ambulatório da Associação Brasileira de Esclerose Lateral Amiotrófica (ABRELA) da Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP). O diagnóstico de ELA foi definido segundo os critérios do El Escorial<sup>18</sup>, com a exclusão de outras doenças. Foram excluídos pacientes com ELA bulbar e pacientes com sintomas avançados. Os critérios de exclusão para a realização da ressonância magnética foram: claustrofobia, desconforto respiratório grave, ventilação mecânica assistida diurna, marcapasso e próteses metálicas. Dos dez pacientes selecionados, dois pacientes não conseguiram completar os exames e um paciente não obteve imagem satisfatória. Assim, o estudo foi realizado com sete pacientes (três mulheres e quatro homens), com idade média de 54,7±11,1 anos e duração média dos sintomas de 33,8±23 meses. Para a análise da RM, as imagens dos pacientes (N=7) foram comparadas àquelas obtidas de indivíduos saudáveis (N=10), utilizando o teste *t* não pareado.

No dia da realização da RM, cada um dos pacientes respondeu ao questionário de funcionalidade (*functional rating scale* – ALSFRS), usado para avaliar o grau de gravidade da doença. Os resultados da RM e da escala de funcionalidade foram posteriormente comparados (teste de Sperman) para verificar a possível relação entre os parâmetros adquiridos.

*Protocolo da DTI* – Foram realizados exames de RM do encéfalo com equipamento de 1.5 T, Magnetom Sonata (Siemens, Erlangen, Alemanha), em todos os pacientes e controles. O protocolo de aquisição incluiu seqüência spin-eco no plano sagital ponderada em T1 (tempo de repetição msec/tempo de eco msec, 442/13; campo de visão, 24 x 24 cm; espessura de corte, 5,5 mm; intervalo entre cortes, 1,7 mm; matriz, 218 x 256; número de excitações, 1), seqüência FLAIR no plano axial, com cortes paralelos a linha

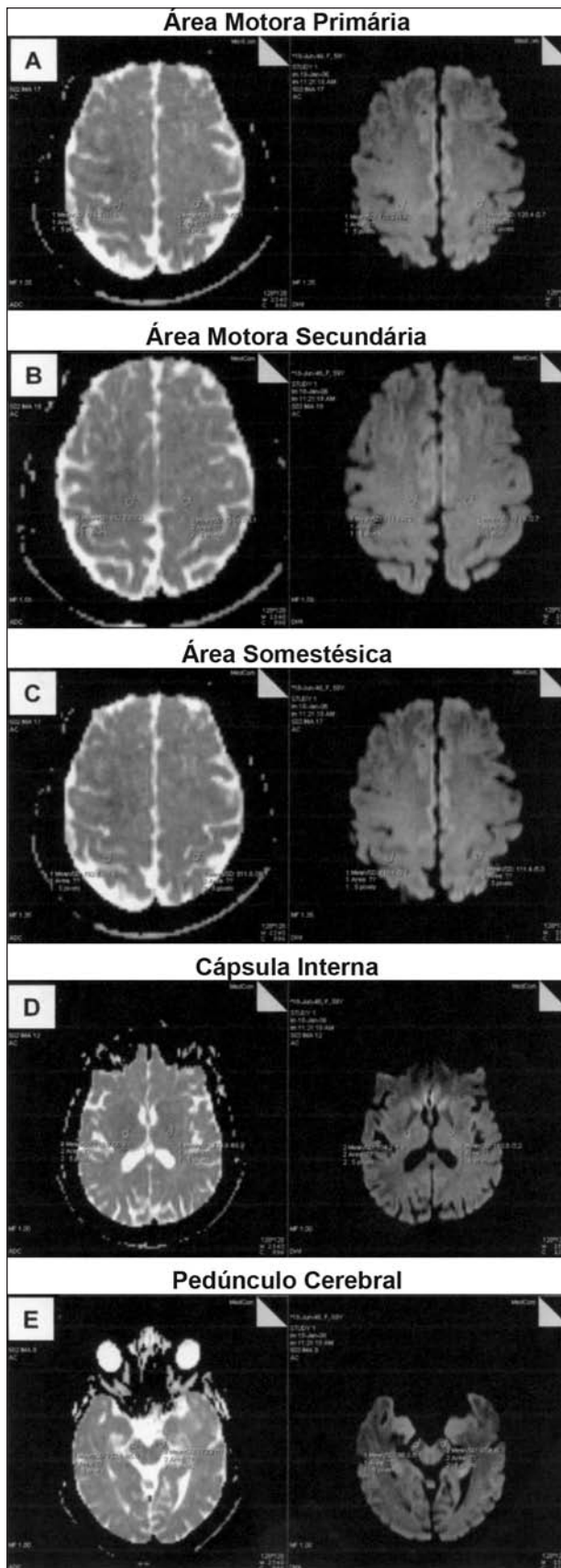


Fig 1. Imagens das diferentes regiões de interesse (círculos numerados) utilizadas para obtenção dos valores de FA. (A) área motora primária; (B) área motora secundária; (C) área somestésica; (D) cápsula interna; (E) pedúnculo cerebral.

intercomissural (tempo de repetição msec/tempo de eco msec/tempo de inversão msec, 8500/107/2500; campo de visão, 25x25 cm; espessura de corte, 5,0 mm; intervalo entre cortes, 1,5 mm; matriz, 173x256; número de excitações, 1), seqüência axial spin-eco ponderada em T1 com pulso de transferência de magnetização (tempo de repetição msec/tempo de eco msec, 629/13; campo de visão, 25x25 cm; espessura de corte, 5,0 mm; intervalo entre cortes, 1,5 mm; matriz, 177x256; número de excitações, 2). As imagens obtidas a partir das seqüências convencionais acima foram analisadas por um neurorradiologista experiente.

A seqüência eco-planar para obtenção de imagem por tensor de difusão foi utilizada com 12 direções independentes, com os seguintes parâmetros: tempo de repetição msec/ tempo de eco msec, 3100/81; campo de visão, 24x24 cm; espessura de corte, 4 mm; intervalo entre cortes, 1,2 mm; matriz, 128x128; número de excitações, 4; tempo de aquisição, 5 minutos e 1 segundo, sensíveis à difusão da água por meio de um forte pulso de campo de gradiente ( $b=1000 \text{ seg/mm}^2$ ).

*Regiões de interesse* – A fração de anisotropia (FA) foi medida ao longo do trato corticoespinal de ambos os hemisférios cerebrais. Cinco regiões de interesse, contendo 5 pixels cada, foram selecionadas do grupo de pacientes e de controles, a saber: substância branca subjacente à área motora primária (Fig 1A), substância branca subjacente à área motora secundária (Fig 1B), substância branca subjacente à área somestésica (Fig 1C), braço posterior da cápsula interna (Fig 1D) e parte média do pedúnculo cerebral (Fig 1E) de ambos os lados. As medidas foram realizadas por um neurorradiologista com experiência.

Todos os pacientes assinaram Termo de Consentimento Livre e Esclarecido e todos os procedimentos foram realizados com a aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa da UNIFESP.

## RESULTADOS

Os pacientes apresentaram valores de FA significativamente menores que os controles em todas as regiões, exceto na área motora secundária (M2), com maior diferença nas áreas inferiores (pedúnculo cerebral e cápsula interna) e tendência a maior redução no hemisfério direito (Tabela 1). Vale ainda ressaltar a redução estatisticamente significativa do FA na área somestésica direita dos pacientes, quando comparados com os controles ( $p=0,009$ ).

Em relação à escala de funcionalidade (ALSFRS), os pacientes apresentaram valores variando de 8 a 28, com scores piores nos itens referentes à escrita, alimentação, mobilidade no leito e subir escadas. O tempo dos sintomas da doença variou de 13 a 84 meses, sendo que a maior duração da doença em alguns pacientes não estava associada a sintomatologia mais grave. Considerando a relação entre os parâmetros clínicos e imagenológicos, observamos correlação es-

Tabela 1. Valores de FA de diferentes regiões em pacientes e controles.

		Pacientes	Controles	P x C
Pedúnculo cerebral	D	0,65±0,05	0,76±0,04	p=0,001**
	E	0,67±0,05	0,74±0,04	p=0,01*
	D x E	p=0,6	p=0,3	
Cápsula interna	D	0,62±0,03	0,7±0,03	p=0,0002***
	E	0,6±0,05	0,69±0,03	p=0,007*
	D x E	p=0,3	p=0,1	
Área motora secundária	D	0,5±0,12	0,54±0,08	p=0,44
	E	0,49±0,07	0,55±0,08	p=0,13
	D x E	p=0,8	p=0,5	
Área motora primária	D	0,49±0,07	0,58±0,06	p=0,02*
	E	0,46±0,05	0,53±0,07	p=0,04*
	D x E	p=0,5	p=0,01*	
Área somestésica	D	0,37±0,09	0,5±0,05	p=0,009*
	E	0,44±0,07	0,49±0,1	p=0,21
	D x E	p=0,2	p=0,8	

D, direito; E, esquerdo; P, pacientes; C, controles; \*significante; \*\*muito significativa; \*\*\*extremamente significativa. Análise estatística: pacientes X controles (PxC); teste t não pareado; lado direito X lado esquerdo (DxE); teste t pareado.

Tabela 2. Correlação linear entre os parâmetros clínicos (ALSFRS score e tempo de sintomas) e os valores de FA em diferentes regiões de interesse.

		FA x ALSFRS score	FA x Tempo de sintomas
Pedúnculo cerebral	D	p=0,85	p=0,1
	E	p=0,04*	p=0,92
Cápsula interna	D	p=0,57	p=0,43
	E	p=0,02*	p=0,43
Área motora secundária	D	p=0,96	p=0,53
	E	p=0,6	p=0,41
Área motora primária	D	p=0,98	p=0,052
	E	p=0,15	p=0,49
Área somestésica	D	p=0,53	p=0,78
	E	p=0,14	p=0,64

D, direito; E, esquerdo; \*significante; \*\*muito significativa; \*\*\*extremamente significativa. Análise estatística: teste de correlação linear de Pearson.

taticamente significativa entre a ALSFRS e o FA nas regiões do pedúnculo cerebral e cápsula interna à esquerda. Observamos ainda uma tendência à correlação entre o tempo dos sintomas e os valores de FA na área motora primária (Tabela 2).

## DISCUSSÃO

No presente estudo, observamos assimetria das lesões encefálicas do TCE em pacientes com ELA definida apendicular, sendo o hemisfério direito e as áreas encefálicas inferiores (pedúnculo cerebral e cápsula interna) mais comprometidos. Observamos ainda um comprometimento da área somestésica, não descrito na literatura. Além disso, não houve correlação estatisticamente significativa entre o score funcional e o dano estrutural para a maioria das regiões de interesse analisadas. Entretanto, tal correlação pôde

ser observada considerando o pedúnculo cerebral e cápsula interna à esquerda. Essa correlação foi contralateral ao maior dano estrutural revelado pelo FA, sugerindo que a escala reflete, de certa forma, a funcionalidade do hemisfério menos afetado pela doença. Além disso, a redução de FA na área motora primária tendeu a se correlacionar estatisticamente com o tempo de evolução da doença, sugerindo que a extensão cranial do acometimento do TCE pela ELA acontece com a evolução da doença.

Graham e colaboradores<sup>20</sup> estudaram pacientes com doença do NMS utilizando DTI e, à semelhança de nossos achados, observaram assimetria crânio-caudal nas alterações do TCE. Os autores sugerem que tal assimetria poderia ser decorrente de um processo de degeneração caudo-cefálica ou "morte retrógrada" (*dying back*). Segundo essa hipótese, os processos de dege-



Tabela 3. Relação dos estudos encontrados na literatura.

Autores	Tipo de ELA e número de pacientes	Regiões de Interesse
Nosso estudo	ELA apendicular e definida (N=7)	Pedúnculo cerebral Cápsula interna Área motora secundária Área motora primária Área somestésica
Sach e colaboradores <sup>2</sup>	ELA definida, provável, possível* (N=9) Envolvimento do NMS (N=6)	Cápsula interna Tronco cerebral Córtex motor Córtex pré-motor
Toosy e colaboradores <sup>3</sup>	ELA definida e provável* (N=21)	Cápsula interna Pedúnculo cerebral Ponte Pirâmides
Ellis e colaboradores <sup>4</sup>	ELA apendicular (N=11) ELA bulbar (N=11)	Cápsula interna
Karlsborg e colaboradores <sup>31</sup>	ELA com sinais clínicos de envolvimento de NMS* (N=8)	Coroa radiada Cápsula interna Ponte
Graham e colaboradores <sup>20</sup>	ELA com sinais clínicos de envolvimento de NMS* (N=25)	Giro pré-central Centro semioval Coroa radiada Cápsula interna Pedúnculo cerebral Ponte
Aoki e colaboradores <sup>23</sup>	ELA apendicular (N=9) ELA bulbar (N=6)	Cápsula interna Pedúnculo cerebral Giro pré-central

\*não foi especificado a classificação da ELA – bulbar ou apendicular.

neração axonal teriam início nas porções distais (mais baixas) do TCE e evoluíam em sentido ascendente.

Karlsborg e colaboradores<sup>31</sup> estudaram três diferentes níveis do TCE (coroa radiada, cápsula interna e ponte) em pacientes com ELA bulbar e apendicular. Nesse estudo, os pacientes apresentaram redução dos valores de FA na ponte (diferença estatisticamente significativa), coroa radiada e cápsula interna (diferenças não significantes) quando comparados a controles saudáveis. Os autores sugerem que a degeneração do NMS determina a alteração de FA antes que mudanças em outros parâmetros da DTI possam ser detectadas.

Aoki e colaboradores<sup>23</sup> observaram diferenças sutis entre pacientes com ELA bulbar e apendicular, considerando os valores de FA ao longo do TCE. Uma vez que a ELA bulbar apresenta melhor prognóstico que a ELA apendicular, informações adicionais para diferenciar estes tipos de ELA podem ser importantes para o prognóstico do paciente.

Com relação ao presente estudo, alguns pontos devem ser considerados: (1) Não obstante o tamanho reduzido de nossa casuística (n=7), que decorre das

características da doença e de um rigoroso critério de seleção, nossos resultados são relevantes no contexto dos estudos encontrados na literatura (Tabela 3); (2) Devido à reduzida disponibilidade do equipamento de RM e ao custo dos exames, foram utilizados dados de indivíduos saudáveis disponíveis no Departamento de Diagnóstico por Imagem da UNIFESP. Atualmente, estamos desenvolvendo um banco de controles mais adequado para o estudo de doenças neurodegenerativas como a ELA, considerando o pareamento de idade e sexo; (3) A escala de funcionalidade (ALSFRS) fornece dados subjetivos, pois depende do relato do próprio paciente, e pouco discriminativos, pois não diferencia o hemisfério e a intensidade da força. Portanto, faz-se necessário o desenvolvimento de escalas de funcionalidade que incluam medidas objetivas do comprometimento da força muscular; (4) O presente estudo não considerou as diferentes formas de tratamento recebidas pelos pacientes.

Apesar dos diversos fatores limitantes, relacionados à doença e ao método, nosso trabalho representa um avanço na compreensão da ELA, principalmente considerando a escassez de estudos semelhantes na

literatura. Apenas dois artigos, de Toosy e colaboradores<sup>3</sup> e Jacob e colaboradores<sup>19</sup> abordaram a relação clínico-patológica na ELA através da imagem por DTI, mas não obtiveram resultados satisfatórios. Além disso, nosso estudo teve o cuidado de incluir todas as três regiões de origem do TCE – área motora primária, área motora secundária e área somestésica<sup>32</sup>.

O córtex somestésico (SI) recebe os impulsos sensitivos somáticos provenientes do tálamo e envia projeções diretas, organizadas somatotopicamente, para M1 e também para M2. Além disso, o SI contribui com aproximadamente um terço das fibras que compõe o TCE<sup>33</sup>. Assim, a substância branca subjacente ao SI compreende: (a) axônios aferentes talâmicos; (b) fibras de associação que deixam SI em direção às áreas motoras do córtex cerebral; e (c) fibras de projeção que se estendem até a substância cinzenta da medula espinal. Uma vez que nossos pacientes não apresentavam déficits sensitivos, é razoável imaginar que suas aferências talâmicas estivessem preservadas. Portanto, a redução de FA que observamos na região de SI provavelmente corresponde ao comprometimento das fibras de associação e/ou projeção provenientes dessa área. Essa hipótese é corroborada pelo recente estudo de Sage e colaboradores, que demonstra redução de FA em diferentes regiões do lobo frontal, na insula, na formação hipocampal e também no lobo parietal<sup>34</sup>. A detecção de tais alterações abre novos horizontes para o diagnóstico, avaliação e compreensão da ELA.

Acreditamos que trabalhos como o nosso podem contribuir para a avaliação dos pacientes na medida em que procuram verificar a correspondência entre determinada escala funcional (clínica) e os danos cerebrais observados *in vivo*. Particularmente, a DTI pode vir a ser um instrumento útil para detectar lesões precoces do TCE em pacientes com ELA, porém estudos adicionais, incluindo a influência dos diferentes recursos terapêuticos, devem ser realizados.

Em conclusão, de um modo geral, nossos resultados sugerem que a ALSFRS não guarda relação direta com o dano estrutural nas porções encefálicas do TCE. Além disso, o presente trabalho reforça a hipótese da degeneração caudo-cefálica do TCE em pacientes com ELA e aponta um possível envolvimento da área somestésica na fisiopatologia dessa doença.

**Agradecimentos** – Agradecemos aos pacientes que colaboraram com este estudo, pela paciência e compreensão. Somos gratos à equipe da Associação Brasileira de Esclerose Lateral Amiotrófica (ABRELA) e ao Departamento de Diagnóstico por Imagem (DDI) da Universidade Federal de São Paulo.

## REFERÊNCIAS

1. Yin H, Lim CCT. Combined MR spectroscopic imaging and diffusion tensor MRI visualizes corticospinal tract degeneration in amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol* 2004;251:1249-1254.
2. Sach M, Winkler G. Diffusion tensor MRI of early upper motor neuron involvement in amyotrophic lateral sclerosis. *Brain* 2004;127:340-350.
3. Toosy AT, Werring DJ. Diffusion tensor imaging detects corticospinal tract involvement at multiple levels in amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003;74:1250-1257.
4. Ellis CM, Simmons A. Diffusion tensor MRI assesses corticospinal tract damage in ALS. *Neurology* 1999;53:1051-1058.
5. Rocha AJ, Oliveira ASB. Detection of corticospinal tract compromise in amyotrophic lateral sclerosis with brain MR imaging: relevance of the T1-weighted spin-echo magnetization transfer contrast sequence. *Am J Neuroradiol* 2004;25:1509-1515.
6. Kalra S, Arnold D. Neuroimaging in amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotrophic Lateral Sclerosis Other Motor Neuron Disord* 2003;4:243-248.
7. Basak M, Erturk M. Magnetic resonance imaging in amyotrophic lateral sclerosis. *Acta Neurol Scand* 2002;105:395-399.
8. Hofmann E. The corticospinal tract in amyotrophic lateral sclerosis: an MRI study. *Neuroradiology* 1998;40:71-75.
9. Davidoff RA. The pyramidal tract. *Neurology* 1990;40:332-339.
10. Yagishita A. Location of the corticospinal tract in the internal capsule at MR imaging. *Radiology* 1994;191:455-560.
11. Boille S, Velde CV, Cleveland DW. ALS: a disease of motor neurons and their nonneuronal neighbors. *Neuron* 2006;52:39-59.
12. Donohoe DJ, Brady B. Motor neuron disease: etiology, pathogenesis and treatment: a review. *Irish J Med Sci* 1996;165:200-209.
13. Plaitakis A, Caroscio JT. Abnormal glutamate metabolism in amyotrophic lateral sclerosis. *Ann Neurol* 1987;22:575-579.
14. Rosen DR, Siddique T. Mutations in Cu/Zn superoxide dismutase gene are associated with familial amyotrophic lateral sclerosis. *Nature* 1993;362:59-63.
15. Castro-Costa CM. Amyotrophic lateral sclerosis: clinical analysis of 78 cases from Fortaleza. *Arq Neuropsiquiatr* 1999;57:761-774.
16. Neudert C. Individual quality of life is not correlated with health-related quality of life or physical function in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *J Palliative Med* 2004;7:551-557.
17. Kaufmann P. The ALSFRS predicts survival time in an ALS clinic population. *Neurology* 2005;64:38-43.
18. Brooks BR. El Escorial revisited: revised criteria for the diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotrophic Lateral Sclerosis Other Motor Neuron Disord* 2000;1:293-299.
19. Jacob S. Diffusion tensor imaging for long-term follow-up of corticospinal tract degeneration in amyotrophic lateral sclerosis. *Neuroradiology* 2003;45:598-600.
20. Graham JM. Diffusion tensor imaging for the assessment of upper motor neuron integrity in ALS. *Neurology* 2004;63:2111-2119.
21. Winhammar JMC. Assessment of disease progression in motor neuron disease. *Lancet Neurol* 2005;4:229-238.
22. Pierpaoli C, Jezzard P. Diffusion tensor MR imaging of the human brain. *Radiology* 1996;201:637-648.
23. Aoki S, Iwata NK. Quantitative evaluation of the pyramidal tract segmented by diffusion tensor tractography: feasibility study in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Radiation Medicine* 2005;23:195-199.
24. Wiegell MR. Fiber crossing in human brain depicted with diffusion tensor MR imaging. *Radiology* 2000;217:897-903.
25. Melhem ER, Mori S. Diffusion tensor MR imaging of the brain and white matter tractography. *AJR* 2002;178:3-16.
26. Cheung G. Amyotrophic lateral sclerosis: correlation of clinical and MR imaging findings. *Radiology* 1995;194:263-270.
27. Chenevert TL. Anisotropic diffusion in human white matter: demonstration with MR techniques in vivo. *Radiology* 1990;177:401-405.
28. Ishikawa K. Signal in the motor cortex on magnetic resonance images in amyotrophic lateral sclerosis. *Ann Neurol* 1993;33:218-222.
29. Hong YH. Diffusion tensor MRI as a diagnostic tool of upper motor neuron involvement in amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol Sci* 2004;227:73-78.
30. Cosottini M. Diffusion tensor MR imaging of corticospinal tract in amyotrophic lateral sclerosis and progressive muscular atrophy. *Radiology* 2005;237:258-264.
31. Karlsborg M. Corticospinal tract degeneration and possible pathogenesis in ALS evaluated by MR diffusion tensor imaging. *Amyotrophic Lateral Sclerosis Other Motor Neuron Disord* 2004;5:136-140.
32. Martin JH. The corticospinal system: from development to motor control. *Neuroscientist* 2005;11:161-173.
33. Kandel E, Schwartz JH, Jessell TM. Princípios da neurociência. 4. Ed. Barueri: Editora Manole 2003:355,671,760.
34. Sage CA, Peeters RR, Görner A, Robberecht W, Sunaerta S. Quantitative diffusion tensor imaging in amyotrophic lateral sclerosis. *NeuroImage* 2007;34:486-499.