



**HAL**  
open science

# Manifestations extra-motrices dans la sclérose latérale amyotrophique : quelles atteintes cliniques et cérébrales et quelles évolutions avec le temps ?

Soumia Benbrika

## ► To cite this version:

Soumia Benbrika. Manifestations extra-motrices dans la sclérose latérale amyotrophique : quelles atteintes cliniques et cérébrales et quelles évolutions avec le temps ?. Psychologie. Normandie Université, 2019. Français. NNT : 2019NORMC041 . tel-02517623

**HAL Id: tel-02517623**

**<https://theses.hal.science/tel-02517623>**

Submitted on 24 Mar 2020

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Normandie Université

## THÈSE

Pour obtenir le diplôme de doctorat

Spécialité **PSYCHOLOGIE**

Préparée au sein de l'Université de Caen Normandie

**Manifestations extra-motrices dans la sclérose latérale amyotrophique : Quelles atteintes cliniques et cérébrales et quelles évolutions avec le temps ?**

Présentée et soutenue par  
**Soumia BENBRIKA**

**Thèse soutenue publiquement le 19/12/2019  
devant le jury composé de**

M. PHILIPPE ALLAIN	Professeur des universités, Université d'Angers	Rapporteur du jury
M. PHILIPPE COURATIER	Professeur des universités, Université de Limoges	Rapporteur du jury
Mme CATHERINE BUNGENER	Professeur des universités, Université Paris 5 Descartes	Membre du jury
Mme SONIA DOLLFUS	Professeur des universités, Université Caen Normandie	Président du jury

**Thèse dirigée par BEATRICE DESGRANGES et FAUSTO VIADER, Neuropsychologie cognitive et neuroanatomie fonctionnelle de la mémoire humaine**



UNIVERSITÉ  
CAEN  
NORMANDIE







Normandie Université

**THESE**

**Pour obtenir le diplôme de doctorat**

**Spécialité : Psychologie**

**Préparée au sein de l'Université de Caen Normandie**

**Manifestations extra-motrices dans la sclérose latérale amyotrophique :  
Quelles atteintes cliniques et cérébrales et quelle évolution avec le  
temps ?**

**Présentée et soutenue par  
Soumia BENBRIKA**

**Thèse soutenue publiquement le 19 décembre 2019  
devant le jury composé de**

M Philippe COURATIER	Pr. / PU-PH / Faculté de médecine, CHU de Limoges	Rapporteur
M Philippe ALLAIN	Pr. / Université des lettres, langues et sciences sociales Angers	Rapporteur
Mme Sonia DOLLFUS	Pr. / PU-PH/ Faculté de médecine, CHU de Caen	Examineur
Mme Catherine BUNGENER	Pr. / Université Paris Descartes	Examineur
Mme Béatrice DESGRANGES	Dr./DR INSERM/Université de Caen-Normandie	Directrice de thèse
Mr Viader FAUSTO	Pr./PU/ Université de Caen-N	Co-directeur de thèse

**Thèse dirigée par Mme Béatrice DESGRANGES et codirigé par Monsieur Fausto VIADER  
Unité INSERM U1077**







## REMERCIEMENTS

Mes remerciements vont :

-Tout d'abord à Madame Béatrice Desgranges et Monsieur Fausto Viader d'avoir accepté de diriger ce travail. Je vous suis très reconnaissante pour la confiance que vous avez eue en moi et pour le temps que vous m'avez consacré tout au long de ce travail de recherche. Vos conseils et suggestions ont amplement contribué à l'aboutissement de ce travail.

-A Monsieur Francis Eustache pour m'avoir intégrée au sein de son unité de recherche tout au long de ces années. Vos encouragements et vos conseils m'ont été précieux.

-A Messieurs Philippe Allain et Philippe Couratier d'avoir accepté d'être mes rapporteurs de thèse.

-A Madame Sonia Dollfus, chef de pôle de santé mentale du CHU de Caen, lieu de mon activité professionnelle. Tout d'abord merci de m'avoir permis de m'engager dans ce projet de thèse en m'autorisant à me dégager du temps malgré une activité de service soutenue. Vous me faites honneur en acceptant d'être membre de mon jury.

-A Madame Catherine Bungener d'être dans mon jury de thèse.

-A Franck Doidy pour ta grande contribution à ce travail, notamment dans le traitement des données d'imagerie. Nos discussions « scientifiques » m'ont permis bien des fois d'avancer dans ma réflexion et mon travail.

-A Laurence Carluer pour ton implication propre dans le protocole de recherche SLAMEM. Merci de m'avoir encadré au début de ce travail. Ton enthousiasme et ta bienveillance étaient très appréciables.

-A Audrey Mondou et Alice Pelerin d'avoir contribué au déroulement du protocole de recherche SLAMEM.

-A tous les membres de l'unité U1077 pour votre accueil et disponibilité.

-A Aurelija Juskenaite. Je t'ai rencontrée dès le début de ce travail et une grande relation d'amitié est née. Merci notamment pour ta présence et ton soutien durant toutes ces années.

-A mes collègues de travail : Clément, Anaïs notamment. Nos échanges au quotidien rendent la vie plus douce. Anaïs, merci de m'avoir remplacée dans le service durant mes absences. Clément, merci pour ta gentillesse et ta disponibilité.

-A mon mari de croire en moi, d'être à mes côtés et de me soutenir infailliblement durant toutes ces années.

-A ma fille, dont la venue égaie mon existence et me donne encore plus de courage pour avancer.

-A toute ma famille que j'aime tant et dont la présence est mon moteur.

## **ABBREVIATIONS**

SLA : sclérose latérale amyotrophique

DFT : démence fronto-temporale

ALS-FRS: Amyotrophic Lateral Sclerosis- Functional Rating Scale

IMC: Indice de Masse Corporelle

IRM : Imagerie par Résonance Magnétique

LCR : liquide céphalo-rachidien

SG : substance grise

SB : substance blanche

CCA : Cortex Cingulaire Antérieure

TAS-20: Toronto Alexithymia Scale 20 items

BDI : Beck Depression Inventory

STAI-Y: Spielberger Trait and Anxiety Inventory

TMT: Trail Making Test

VF: Verbal Fluency

# TABLE DES MATIÈRES

<b>Abréviations .....</b>	<b>6</b>
<b>Introduction .....</b>	<b>11</b>
<b>I. La sclérose latérale amyotrophique : une maladie d'abord motrice .....</b>	<b>13</b>
<b>1.1. Epidémiologie.....</b>	<b>15</b>
1.1.1. Incidence.....	15
1.1.2. Prévalence.....	16
1.1.3. Age de survenue .....	16
1.1.4. Répartition par sexe .....	17
1.1.5. Facteurs de risque de la maladie.....	17
1.1.5.1. Rôle de l'exposition environnementale .....	17
1.1.5.2. Rôle du style de vie .....	20
1.1.5.3. Facteurs génétiques.....	20
1.1.6. Pronostic .....	21
1.1.6.1. Survie.....	21
1.1.6.2. Facteurs pronostiques .....	22
<b>1.2. Présentation clinique .....</b>	<b>22</b>
1.2.1. Signes d'atteinte du motoneurone supérieur .....	22
1.2.2. Signes d'atteinte des motoneurons inférieurs .....	23
1.2.3. Signes négatifs.....	24
<b>1.3. Formes cliniques .....</b>	<b>25</b>
<b>1.4. Démarche diagnostique.....</b>	<b>26</b>
1.4.1. Bilan para-clinique .....	26
1.4.1.1. L'électro-neuro-myographie.....	27
1.4.1.2. L'IRM (imagerie par résonance magnétique) cérébrale et médullaire.....	28
1.4.1.3. Autres explorations.....	30
1.4.2. Critères diagnostiques .....	31
<b>1.5. Principes de prise en charge .....</b>	<b>32</b>
1.5.1. Annonce diagnostique .....	32
1.5.2. Suivi de l'évolution .....	33
1.5.2.1. Le handicap physique .....	33
1.5.2.2. La force musculaire .....	33
1.5.2.3. Les troubles bulbaires .....	33
1.5.2.4. La fonction respiratoire .....	34
1.5.2.5. L'état nutritionnel .....	34
1.5.2.6. L'état cognitif .....	34
1.5.3. Thérapeutiques .....	35
1.5.3.1. Traitement médicamenteux .....	35
1.5.3.2. Thérapeutiques non médicamenteuses .....	36
1.5.3.3. Les suppléances vitales.....	36
<b>1.6. Physiopathologie de la SLA .....</b>	<b>37</b>
1.6.1. Rôle du stress oxydatif .....	38
1.6.2. Déficit énergétique dans la SLA.....	39

1.6.3. Rôle du dysfonctionnement des neurofilaments .....	39
1.6.4. SLA et excitotoxicité au glutamate .....	40
1.6.5. Phénomènes inflammatoires et activation microgliale dans la SLA .....	41
1.6.6. SLA et agrégats protéiques .....	41
<b>1.7. Modification cérébrales anatomiques de la substance grise dans la SLA .....</b>	<b>42</b>
1.7.1. Méthodes d'étude de la substance grise .....	43
1.7.2. Volume de substance grise.....	43
1.7.2.1. Données issues d'études transversales .....	43
1.7.2.2. Données issues d'études longitudinales .....	45
1.7.3. Epaisseur corticale .....	45
1.7.3.1. Données issues d'études transversales .....	45
1.7.3.2. Données issues d'études longitudinales .....	46
<b>II. Revue de la littérature : cognitive, emotional and psychological manifestations in amyotrophic lateral sclerosis in baseline and over time .....</b>	<b>49</b>
<b>2.1. Introduction .....</b>	<b>51</b>
<b>2.2. Cognitive, emotional and behavioral changes in ALS .....</b>	<b>52</b>
2.2.1. Cognition in ALS .....	52
2.2.1.1. Risk Factors for developing cognitive deficits .....	52
2.2.1.2. Baseline .....	52
2.2.1.3. Over time.....	55
2.2.1.4. Consequences for patients and caregivers .....	55
2.2.1.5. Neuroimaging correlates of cognitive deficits .....	56
2.2.2. Changes in emotion perception and social cognition.....	56
2.2.2.1. Baseline .....	56
2.2.2.2. Over time.....	58
2.2.2.3. Neuroimaging correlates of emotion and social cognition changes .....	59
2.2.3. Behavioral changes .....	59
2.2.3.1. Baseline .....	59
2.2.3.2. Over time.....	61
2.2.3.3. Neuroimaging correlates .....	62
<b>2.3. Psychological adjustment .....</b>	<b>62</b>
2.3.1. Psychological reactions and wellbeing .....	62
2.3.1.1. Baseline .....	62
2.3.1.2. Over time.....	65
2.3.2. Adaptive mechanisms in the face of the disease.....	66
<b>2.4. Conclusion.....</b>	<b>66</b>
<b>2.5. References .....</b>	<b>67</b>
<b>III. ETUDES REALISEES.....</b>	<b>73</b>
<b>3.1. Problématiques, objectifs et contexte de réalisation des études.....</b>	<b>75</b>
3.1.1. Problématiques.....	75
3.1.2. Objectifs .....	77
3.1.3. Contexte de réalisation des études .....	78
<b>3.2. Etude n°1: Longitudinal study of extra-motor manifestations in ALS: Clinical and imaging data .....</b>	<b>81</b>

3.2.1. Résumé de l'article en français.....	81
3.2.1.1. Contexte.....	81
3.2.1.2. Méthodologie.....	81
3.2.1.3. Résultats .....	82
3.2.1.4. Discussion.....	83
3.2.1.5. Apport de notre étude .....	84
3.2.2. Article en anglais.....	85
3.2.2.1. Introduction .....	88
3.2.2.2. Material and methods .....	91
3.2.2.3. Results .....	97
3.2.2.4. Discussion.....	109
3.2.2.4. Conclusion.....	117
3.2.2.5. References .....	117
<b>3.3. Etude 2 : Alexithymia in Amyotrophic Lateral Sclerosis and its Neural Correlates</b> .....	<b>134</b>
3.3.1. Considérations générales concernant l'alexithymie .....	134
3.3.1.1. Définition du concept d'alexithymie .....	134
3.3.1.2. Modèles théoriques de l'alexithymie.....	135
3.3.1.3. Données de neuro-imagerie dans l'alexithymie .....	138
3.3.1.4. Alexithymie, cognition et émotions.....	139
3.3.1.5. Alexithymie dans la SLA .....	140
3.3.2. Résumé de l'article en français.....	141
3.3.2.1. Contexte.....	141
3.3.2.2. Méthodologie.....	141
3.3.2.3. Résultats .....	141
3.3.2.4. Discussion.....	142
3.3.2.5. Apport de notre étude .....	143
3.3.3. Article en anglais.....	144
3.3.3.1. Introduction .....	145
3.3.3.2. Materials and methods.....	146
3.3.3.3. Results .....	147
3.3.3.4. Discussion.....	148
3.3.3.5. Conclusion.....	151
3.3.3.6. References .....	152
<b>IV : Discussion générale .....</b>	<b>155</b>
<b>4.1. La SLA : une maladie de système .....</b>	<b>157</b>
4.1.1. Des tableaux cliniques variables .....	157
4.1.2. Des profils évolutifs variables .....	160
4.1.3. Une atteinte cérébrale étendue sous tendant probablement les atteintes extra- motrices .....	161
<b>4.2. SLA-DFT : quels liens ? .....</b>	<b>163</b>
4.2.1. Des similitudes cliniques et para cliniques.....	163
4.2.2. Des trajectoires parfois différentes .....	164
<b>4.3. Une réaction psychologique atténuée face à la maladie probablement en lien avec une altération du traitement des émotions .....</b>	<b>166</b>
4.3.1. Une réaction anxio-dépressive limitée .....	166

4.3.2. Une altération du traitement des émotions potentiellement protectrice.....	167
4.3.2.1. Possible biais de positivité dans le traitement des émotions.....	167
4.3.2.2. Défaut de perception de ses propres émotions.....	168
<b>4.4. Quelles implications pratiques ? .....</b>	<b>169</b>
4.4.1. Impact clinique des manifestations extra-motrices .....	169
4.4.2. Une évaluation initiale la plus complète possible ? .....	170
<b>Conclusion.....</b>	<b>171</b>
<b>Bibliographie .....</b>	<b>171</b>





## **INTRODUCTION**

La sclérose latérale amyotrophique (SLA) est une maladie neurologique appartenant au groupe des maladies du motoneurone. Ce groupe de pathologies se caractérise par une dégénérescence progressive et une perte des motoneurons de la moelle épinière et du tronc cérébral (motoneurons inférieurs) et des motoneurons supérieurs prenant naissance dans l'aire motrice primaire. Le neurone est alors remplacé par de la glie. Selon le type des motoneurons affectés, on distingue trois principales maladies du motoneurone : l'atrophie musculaire progressive caractérisée par une altération des motoneurons inférieurs ; la sclérose latérale primitive caractérisée par l'atteinte des motoneurons supérieurs ; et la SLA proprement dite caractérisée par une atteinte des deux types de motoneurons.

La première conséquence des lésions des motoneurons est la survenue d'un déficit moteur qui est le signe cardinal de la maladie. L'atteinte du motoneurone inférieur est en outre caractérisée par des crampes, des fasciculations et une amyotrophie. Elle peut être confirmée par l'électromyographie. L'atteinte du motoneurone supérieur est suggérée par des réflexes tendineux vifs, une spasticité musculaire, un signe de Babinski (inconstant) ou un syndrome pseudo-bulbaire. L'atteinte motrice est initialement localisée, affectant dans 2/3 des cas les muscles d'innervation spinale, et dans 1/3 les muscles d'innervation bulbaire. Les muscles oculo-moteurs sont épargnés ainsi que la commande volontaire des sphincters. Le déficit tend ensuite à se généraliser avec l'évolution.

Outre cette atteinte motrice, il est maintenant admis que la SLA se caractérise aussi par des atteintes extra-motrices incluant des altérations cognitives, émotionnelles et comportementales. Ces altérations peuvent quand elles sont importantes remplir les critères d'une démence, pratiquement toujours de type fronto-temporal (DFT). L'association SLA-DFT est observée dans 10 à 15% des cas. Cette congruence clinique entre SLA et manifestations extra-motrices est aussi illustrée par les données d'imagerie anatomique ou fonctionnelle qui rapportent des modifications dépassant le cadre du cortex moteur. Ces modifications ont également été observées dans des études anatomiques.

De plus, s'il est clair que l'atteinte motrice s'aggrave avec le temps, la trajectoire des manifestations extra motrices n'est pas bien établie. Le caractère neurodégénératif du trouble pousserait à croire à une dégradation concomitante de ces dernières, mais cette question reste

## *Introduction*

ouverte, en partie du fait de la difficulté à mener des études longitudinales chez des patients s'altérant rapidement sur le plan physique.

Par ailleurs, face à cette affection, on s'attendrait à avoir trouver un taux élevé de dépression chez les patients. Une revue effectuée sur 28 études montre que les réactions psychologiques au traumatisme constitué par la maladie ne sont pas nécessairement de cette nature, même si les patients éprouvent un sentiment de désespoir et anticipent la fin de vie (Averill et al., 2007).

Ainsi dans ce travail s'attachant particulièrement aux manifestations extra-motrices dans la SLA, nous allons d'abord poser le cadre épidémiologique et clinique de la maladie. Nous allons aussi évoquer les atteintes cérébrales, physiopathologiques et anatomopathologiques connues à ce jour. Nous ferons ensuite une revue de la littérature concernant les troubles extra-moteurs et manifestations psychologiques observés chez les patients en début de maladie et en cours d'évolution. Par la suite, nous décrirons deux études personnelles. La première a porté sur l'évaluation des modifications cognitives, émotionnelles et psychologiques chez un groupe de 43 patients évalués en moyenne trois mois après le diagnostic et une seconde fois 9 à 12 mois plus tard. Nous nous sommes notamment intéressés à l'évolution temporelle de ces atteintes ainsi qu'à l'évolution de l'épaisseur corticale, en recherchant des corrélations neuro-anatomiques avec les déficits retrouvés. Notre deuxième étude porte sur l'évaluation des capacités de percevoir leurs propres émotions chez un groupe de 28 patients. Enfin, nous finirons par mettre en exergue les questionnements autour d'un continuum potentiel entre SLA et DFT, les hypothèses évoquées chez les patients pour expliquer leur adaptation psychologique face à leurs difficultés ainsi que les implications cliniques des résultats de notre travail.

# **I. LA SCLEROSE LATERALE AMYOTROPHIQUE : UNE MALADIE D'ABORD MOTRICE**



## **1.1. EPIDEMIOLOGIE**

### **1.1.1. Incidence**

La SLA est rencontrée partout dans le monde.

La méta-analyse de Marin et al. (2016) (Marin et al., 2016) incluant 44 études couvrant 45 pays répartis sur différents continents trouve les résultats suivant : une incidence annuelle moyenne de 1.75 /100 000 avec les plus faibles incidences retrouvées en Asie de l'est (Chine et Japon) avoisinant 0.83/100 000 et les plus fortes incidences en Amérique du Nord et en Nouvelle Zélande avec des taux de 1.81/100 000. En Europe, les taux d'incidence restent globalement homogènes allant de 1.7 à 2.3 cas pour 100 000 habitants (Logroscino & Piccininni, 2019a). D'autres études retrouvent les taux d'incidence suivants : 2.7 cas/100 000/an en Espagne (Aragones et al., 2016), 3.29 /100 000/5 ans au Canada (Golby et al., 2016), 1,8/100 000 habitants en Israël (Wei, Chen, et al., 2016). Des zones géographiques d'étendue limitée sont connues pour avoir une incidence élevée de SLA, comme dans la presqu'île de Kii au Japon ou dans l'île de Guam. Cette particularité serait en rapport avec la présence dans l'alimentation d'une excitotoxine (le BMAA) provenant des noix de Cycas qui sont consommées par la population. Ce phénomène est en régression aujourd'hui, mais le BMAA, qui est également produit par des cyanobactéries, reste un sujet d'intérêt pour l'étude des mécanismes de la SLA (Bradley & Mash, 2009).

Certains facteurs géographiques et ethniques influent sur l'incidence de la maladie. Des études réalisées en Europe suggèrent l'existence d'un gradient nord-sud, avec une incidence plus élevée dans les régions septentrionales (Logroscino & Piccininni, 2019, pour revue). Les asiatiques, les africains ou encore les amérindiens ont une occurrence de maladie plus faible que la population caucasienne (Luna, Logroscino, Couratier, & Marin, 2017). Dans les études faites aux USA, les blancs ont l'incidence de maladie la plus élevée (2.5/100 000) comparativement aux sujets d'origine africaine (1.5/100 000) ou asiatique (1/100 000).

Certaines études rapportent une augmentation de l'incidence de la maladie ces 30 dernières années. Une étude danoise rapporte une augmentation de 3.3 % du nombre de cas nouveaux par an entre 1985 et 2006 (Luna et al., 2017). Mais cette augmentation apparente de

l'incidence de la maladie pourrait être tout simplement le reflet d'un meilleur repérage et identification de la maladie.

### **1.1.2. Prévalence**

La prévalence d'une maladie est déterminée par son incidence et sa durée d'évolution. Dans la SLA, cette prévalence est très variable avec une moyenne avoisinant les 6/100 000 habitants (Talbot, Malek, & Lacomis, 2016).

En Europe, elle oscille entre 1.1/ 100 000 (dans l'ancienne Yougoslavie) et 8.2 pour 100 000 habitants dans les îles Féroé avec un nombre de personnes atteintes en France avoisinant les 6000 (Couratier et al., 2016). En Catalogne espagnole, la prévalence atteint 8.4/ 100 000 habitants (Aragones et al., 2016). Aux USA ce taux varie entre 2.94 et 5 / 100 000 habitants avec une prévalence plus faible parmi les américains d'origine africaine (Luna et al., 2017; Mehta et al., 2016). En Israël, la prévalence mesurée entre 1997 et 2013 était de 8,1/100 000 habitant (Wei, Zheng, et al., 2016).

### **1.1.3. Age de survenue**

Il s'agit d'une maladie de la deuxième moitié de la vie puisque plus de 80 % des cas apparaissent après 40 ans et seulement 5% des cas avant 30 ans. L'âge moyen d'apparition de la maladie est aux environs de la soixantaine (Talbot et al., 2016). Il existe une augmentation du risque d'apparition de la maladie pour chaque décennie après 40 ans. Après 80 ans, ce risque diminue et la maladie devient plus rare après cette décennie. L'âge de survenue moyen est de 63.5 ans pour les hommes et 65.7 pour les femmes (Golby et al., 2016). Le pic de survenue de la maladie est aux alentours de 75 ans avec un déclin par la suite (Al-Chalabi & Hardiman, 2013). Dans l'étude d'Aragones et al. (2016) (Aragones et al., 2016), l'âge moyen au début des symptômes était de 76 ans. L'incidence passe à plus de 6 cas pour 100 000 habitants en Europe quand on ne considère que la tranche des 45-74 ans (Logroscino & Piccininni, 2019b).

#### **1.1.4. Répartition par sexe**

Il semble qu'il existe une prédominance masculine dans la survenue de la maladie avec un rapport initialement rapporté de 3 hommes pour une femme (Manjaly et al., 2010). Cette surreprésentation masculine est d'autant plus vraie chez les jeunes patients (moins de 51 ans) (Manjaly et al., 2010). Aussi, le sex-ratio diffère selon le groupe ethnique étudié : 51 % chez les personnes d'origine chinoise, 66.7% chez les patients d'origine indienne et 78.6 % chez les malais (Luna et al., 2017).

Les études plus récentes rapportent une tendance pour une atteinte similaire chez les hommes et les femmes. Doi et al. (2014) (Doi, Atsuta, Sobue, Morita, & Nakano, 2014) trouvent un sex-ratio homme / femme de 1.5 alors que Golby et al. (2016) (Golby et al., 2016) rapportent un rapport de 1.05 homme pour une femme. Cette baisse du sex-ratio serait liée au fait que le changement des conditions de vie des femmes causerait potentiellement une plus forte exposition de celles-ci aux facteurs de risque de la maladie

#### **1.1.5. Facteurs de risque de la maladie**

Les études concernant la recherche des facteurs de risque liés à la SLA sont très nombreuses et différents groupes de facteurs de risque sont identifiés : exposition environnementale (métaux, pesticides, champs magnétique, virus, solvants...), relatifs au mode de vie (activité physique, tabagisme, habitudes alimentaires, traumatismes...) et relatif à l'état physique (Couratier et al., 2016) (cf tableau 1). Cependant, aucune association certaine ne peut être établie entre le risque de survenue de la maladie et les facteurs évoqués plus haut du fait notamment de faiblesses méthodologiques des études (cas-témoins, rétrospectives).

##### **1.1.5.1. Rôle de l'exposition environnementale**

L'hypothèse de l'impact environnemental sur l'apparition de la maladie est supportée par de nombreuses études épidémiologiques. L'exemple le plus démonstratif en est le constat, dans les années 1950, de la forte incidence des cas de SLA et maladie de Parkinson dans la région du pacifique ouest. En dehors de ce cas particulier, de nombreux autres facteurs de risque ont été considérés, en particulier l'exposition à certaines substances chimiques et l'exercice de certains métiers (Garzillo et al., 2014). Andrew et al. (2017) (Andrew et al., 2017) évaluent

l'impact de l'exposition à des facteurs environnementaux sur l'apparition de la maladie (forme sporadique) en faisant passer à des patients et des témoins un auto-questionnaire sur le travail/les loisirs. Il semble que l'exposition à des substances chimiques telles que les pesticides, solvants et métaux lourds augmente multiplie par 2,5 le risque de survenue de la maladie. Cette même étude montre que les travailleurs de certaines industries (peintres, mécaniciens...) ont un risque plus élevé que la moyenne, mais aussi les personnes pratiquant le ski nautique (risque multiplié par 3).

Les solvants organiques sont des substances hautement volatiles, servant à solubiliser les graisses. Inhalées, ces substances agissent sur le système nerveux central. Une exposition à ce type de produit augmenterait par 40 % le risque de survenue de la SLA. Les polychlorobiphényles (PCB) 175 et 202 sont les deux principaux agents dont le taux sanguins des malades est significativement associé à la survenue de la maladie (OR de respectivement 1.81 et 2.11). Le formaldéhyde est surtout associé à l'aggravation du pronostic de la SLA. Une exposition prolongée au formaldéhyde augmente le risque de mortalité lié à la SLA (RR de 2.47) (Wang, Little, Gomes, Cashman, & Krewski, 2017). Il existe de plus un effet dose dépendant entre le nombre d'année d'exposition et la mortalité liée à la maladie : une exposition inférieure à 4 ans est associée à une surmortalité de 1.5 ; une exposition de 4 à 10 ans est associée à une surmortalité de 2.1 ; et enfin une exposition de plus de 10 ans est associée à une surmortalité de 4.1. Das et al. (2012) (Das, Nag, & Ghosh, 2012) ont constaté en Inde un risque accru de SLA chez les agriculteurs, les sujets exposés aux pesticides, les fumeurs et les sujets ayant subi un choc électrique. Pour ce qui concerne ce dernier facteur, une revue de la littérature a en revanche conclu à l'absence de preuve. Les résultats visant à explorer les relations entre la maladie et l'exposition à des facteurs environnementaux doivent être considérés avec prudence, car la majorité des études ne remplissent pas les critères de validité aujourd'hui requis (Sutedja et al., 2009).

L'effet neurotoxique des substances chimiques repose sur un effet de dépolarisation cellulaire continue aboutissant à un relargage de neurotransmetteurs excessif potentiellement neurotoxiques comme par exemple le glutamate. Ce phénomène entraîne alors une hyperexcitabilité cellulaire qui elle-même est pourvoyeuse d'une mort cellulaire. De plus, une exposition environnementale prolongée à ces substances va entraîner une méthylation de l'ADN, ce qui joue probablement un rôle dans la pathogenèse de la maladie.

**Tableau 1 : Facteurs de risque évoqués dans la survenue de la SLA**

Famille des facteurs	Type de facteurs	Précisions
<b>Exposition environnementale et professionnelle</b>	Activités professionnelles	Les professions à risques sont les athlètes, les travailleurs de verres, les charpentiers, les peintres, les techniciens de laboratoires, les fermiers...  Les personnes seraient en fait plus exposées à des agents chimiques, pesticides, champ électrique... (Sutedja et al., 2009)
	Champs magnétiques et courant électrique	Risque bien identifié quand forte exposition a des champs électromagnétiques (Zhou, Chen, Chen, Yu, & Xu, 2012)
	Métaux lourds	Plomb, Manganèse, Sélénium (Wang et al., 2017)  Accumulation sanguine et cérébrale en cause  Le plomb aurait des effets neurotoxiques en induisant de l'apoptose, une hyperexcitation cellulaire, des effets sur la neurotransmission, des dommages mitochondriaux et interférence avec le système de signalisation par second messenger
	Pesticides	Deux pesticides sont retrouvés à des taux sanguins plus élevés dans la SLA : le pentachlorobenzene (OR de 2.12) et le cis chlordane (OR de 5.74) (Su et al., 2016)  Résultats controversés (Vinceti et al., 2017)
	Viroses	Rôle potentiel de l'Herpes virus ou du virus de l'immunodéficience humaine (Douville, Liu, Rothstein, & Nath, 2011)
<b>Style de vie</b>	Tabagisme	Effet controversé (Fang, Bellocco, Hernán, & Ye, 2006)
	Statut pondéral et nutrition	Un faible poids augmenterait le risque de survenue de la maladie (Scarmeas, Shih, Stern, Ottman, & Rowland, 2002)
	Activité physique	Risque surtout quand haut niveau (Hamidou et al., 2014)
	Trauma crânien	Rôle des traumatisme répétés
<b>Maladies physiques</b>	Troubles métaboliques	Impact des facteur de risques vasculaires et de leur traitements (statines) (Freedman, Kuncl, Cahoon, Rivera, & Pfeiffer, 2018)
	Cancer	Résultats contradictoires (Freedman et al., 2014)

### 1.1.5.2. Rôle du style de vie

L'activité physique a longtemps été incriminée augmenter le risque de survenue de la maladie. Une revue de Hamidou et al. (2014) (Hamidou et al., 2014) incluant 37 études épidémiologiques en les classant selon leurs validités scientifiques retient finalement deux études permettant les conclusions suivantes avec fort niveau de preuve : l'activité physique ne majore pas le risque de survenue de la SLA en population générale. En revanche, ce risque n'est pas exclu quand l'activité physique est faite à un haut niveau notamment chez les boxeurs et footballeurs professionnels. Cependant, des biais peuvent aussi être incriminés dans ces deux groupes de sujets : les traumatismes répétés et l'usage de drogues. Par ailleurs une étude prospective réalisée en 2016 par Gallo et al. (Gallo et al., 2016) rapporte même un effet bénéfique de l'exercice physique sur le taux de mortalité chez des patients SLA.

### 1.1.5.3. Facteurs génétiques

La majorité des cas de SLA sont sporadiques contre 5 à 10 % de formes familiales (Zou et al., 2017). Plus de 30 gènes concernés par des mutations ont été identifiés, expliquant environ 60 % des cas de SLA familiale diagnostiqués. Le plus anciennement découvert est celui de la superoxide-dismutase de type 1 située sur le chromosome 21 (SOD1) (Ferraiuolo, Kirby, Grierson, Sendtner, & Shaw, 2011), en cause dans environ 20 % des SLA familiales. Ce gène code pour une isoenzyme dont le rôle est de détruire les radicaux libres cellulaires (Nowicka, Juranek, Juranek, & Wojtkiewicz, 2019) mais l'effet pathogène des mutations est probablement plutôt un gain de fonction. Une autre mutation retrouvée dans les formes familiales de la maladie est celle du gène codant pour la TAR-DNA-Binding Protéine-43 (TDP-43). La mutation du gène *TARDBP*, qui code pour cette protéine, est incriminée dans 4 à 6 % des formes familiales de SLA et 1% des formes sporadiques (Zou et al., 2017). La perte de fonction de la TDP-43 est incriminée dans la SLA et s'accompagne comme dans la majorité des autres formes d'une accumulation d'agrégats de protéine TDP43 (Nowicka et al., 2019). Mais c'est la mutation du gène *C9orf72*, sous forme de répétitions du nucléoside GGGGCC qui est à l'origine du plus grand nombre de cas de SLA familiale (30%) (Zou et al., 2017). Cette mutation peut être une cause non seulement de SLA, mais aussi de DFT, ou d'une association des deux. Les patients atteints de SLA associée à cette mutation ont des tableaux cliniques marqués par plus de troubles cognitifs et un âge de survenue plus jeune.

### **1.1.6. Pronostic**

#### **1.1.6.1. Survie**

La médiane de survie après les premiers symptômes est de 36 mois (Couratier et al., 2016; Scialò et al., 2016; Wei, Chen, et al., 2016). 10 à 20 % des patients survivent après 10 ans d'évolution de maladie (A. Chiò et al., 2009; Wei, Chen, et al., 2016).

La médiane de survie est notamment influencée par les régions où se trouvent les patients. Elle est en moyenne de 25 mois en Europe du Nord, de 30 mois en Europe du sud et ouest et peut atteindre 48 mois dans certains pays d'Asie (Iran par exemple) (Logroscino & Piccininni, 2019a). La prédominance des symptômes bulbaires et des formes familiales plus grande en Europe est évoquée pour expliquer ces différences en termes de survie.

Le taux de mortalité est aussi variable selon le groupe ethnique considéré ceci même lorsqu'on tient compte de certains biais comme le niveau socio-économique, la couverture médicale des personnes et leur lieu de résidence. Les personnes de type caucasien ont un taux de mortalité annuelle plus élevé que celles d'origine hispanique, asiatiques ou africaine (2.2 vs 0.8 à 1.2 pour 100 000 habitants) (Luna et al., 2017).

Enfin, Chio et al. (1993 et 2005) (A. Chiò, Gauthier, Calvo, Ghiglione, & Mutani, 2005; A. Chiò, Magnani, & Schiffer, 1993) constataient une tendance à l'augmentation du taux de mortalité annuelle. Une récente étude norvégienne confirme cette tendance en rapportant une augmentation annuelle de ce taux entre 1951 et 2014 de l'ordre de 1.14% tous âges confondus (Nakken, Lindstrøm, Tysnes, & Holmøy, 2016). Dans cette dernière étude, les personnes âgées de plus de 60 ans étaient les plus concernées par cette augmentation. L'une des hypothèses explicatives à cette évolution serait une plus grande exposition aux facteurs de risque jugés favorisant pour la survenue de la maladie et aggravants pour son pronostic.

C'est la défaillance respiratoire qui est le plus souvent la cause du décès du fait de la faiblesse des muscles respiratoires (Pisa, Logroscino, Giacomelli Battiston, & Barbone, 2016). Dans une étude de cohorte menée par Wolf et al. (2017) (Wolf et al., 2017), l'insuffisance respiratoire expliquait 61 % des décès, les pneumonies 13%, la cachexie terminale 9.6%, les causes cardiovasculaires 9.5% et enfin le suicide 3.2%.

### **1.1.6.2. Facteurs pronostiques**

Différents facteurs influencent le pronostic de la maladie comme l'âge du début des troubles, le délai pour le diagnostic, le phénotype clinique et le site du début des symptômes, le degré de certitude du diagnostic, la présence ou non d'une démence ou de troubles exécutifs, le statut nutritionnel, le statut psychosocial et l'origine ethnique (Calvo et al., 2017; A. Chiò et al., 2009; Elamin et al., 2015). La plupart de ces facteurs sont indépendants les uns des autres.

Ainsi, un début des troubles tardif et un court délai pour le diagnostic seraient rattachés à une plus grande rapidité d'évolution (Scialò et al., 2016). L'usage d'une ventilation non invasive améliore le pronostic alors que la mise en place d'une gastrostomie ne semble pas augmenter la durée de survie (A. Chiò et al., 2009). Les scores à l'ALS-FRS (échelle de mesure de l'atteinte neurologique) initialement bas (degré d'atteinte neurologique sévère) sont rattachés à un sur-risque de mortalité (OR = 2.8) (Elamin et al., 2015). Un état nutritionnel altéré au moment du diagnostic (IMC bas et perte pondérale récente) et un début bulbaire sont associés à une évolution péjorative. En revanche, le sexe, ne semble pas modifier la trajectoire de la maladie malgré le fait notamment que les femmes ont plus souvent une SLA à début bulbaire (Couratier et al., 2016).

## **1.2. PRESENTATION CLINIQUE**

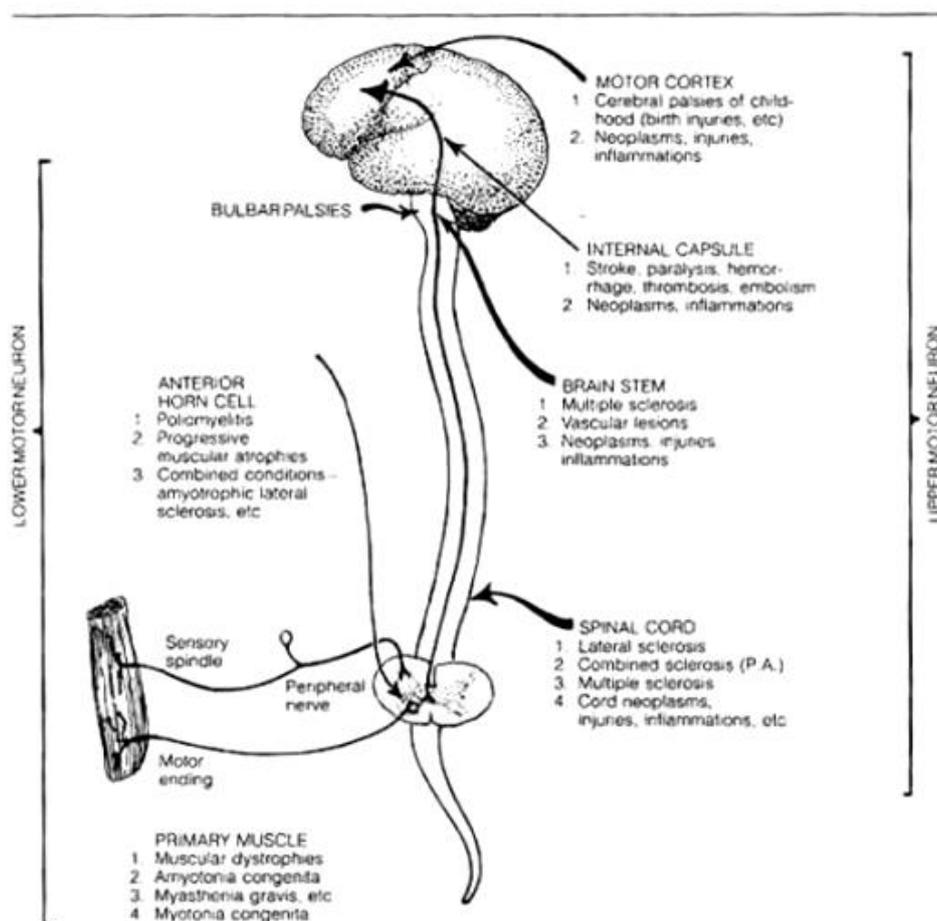
Les manifestations cliniques de la maladie sont avant tout le reflet de l'atteinte du motoneurone supérieur/central, dont le corps cellulaire est localisé dans le cortex moteur, et du motoneurone inférieur/périphérique, dont le corps cellulaire est soit dans le tronc cérébral soit dans la moelle épinière (Cf Figure 1). Cette atteinte est progressive et extensive affectant plusieurs groupes musculaires en dehors des muscles oculomoteurs et sphinctériens.

### **1.2.1. Signes d'atteinte du motoneurone supérieur**

Les signes évocateurs d'une atteinte du motoneurone central sont :

-ceux d'une atteinte spinale avec l'existence d'un syndrome pyramidal marqué notamment par des réflexes ostéo-tendineux vifs et une hypertonie spastique

-ceux d'une atteinte pseudo-bulbaire avec rires et pleurs spasmodiques, exagération des réflexes nauséux et massétérin, bâillements fréquents, clonies du menton, dissociation automatico-volontaire du voile du palais.



**Figure 1 : Localisation des motoneurones**

*Upper motoneuron : motoneurone central ; Lower motoneuron : motoneurone périphérique ;*

*Motor cortex : cortex moteur ; Brain stem : tronc cérébral ; Spinal cord : moelle épinière*

### 1.2.2. Signes d'atteinte des motoneurones inférieurs

Les signes liés à l'atteinte spinale sont :

- faiblesse et déficit musculaire : il s'agit du signe d'appel le plus souvent.
- amyotrophie affectant d'abord les muscles distaux (amyotrophie de la loge thénarienne).

- Les fasciculations : c'est l'un des premiers signes d'appel caractérisé par une contraction sans mouvement d'un muscle. Dans la SLA, cette contraction est non douloureuse. Les fasciculations sont le reflet d'une hyperexcitabilité des terminaisons axonales neuronales. Ce signe n'est pas spécifique de la SLA mais présent dans la majorité des cas.
- Les crampes : symptôme précoce s'atténuant au cours de l'évolution.

Les signes de l'atteinte bulbaire sont :

- trouble de la parole : dysarthrie parétique.
- amyotrophie et fasciculations de la langue.
- les troubles de la déglutition apparaissent dans un second temps et sont liés à une paralysie des muscles du pharynx.

### **1.2.3. Signes négatifs**

- les troubles de la sensibilité : La sensibilité est préservée dans la SLA qui est une maladie motrice pure. On ne retrouve pas d'hypoesthésie à l'examen clinique et les potentiels sensitifs sont normaux. Les douleurs peuvent être présentes mais à des stades avancés de la maladie et elles sont alors d'origine musculo-squelettiques.
- les troubles sphinctériens ne sont pas au premier plan mais il peut exister une impériosité mictionnelle.
- les troubles neurovégétatifs : il n'y a pas de dysautonomie mais des troubles vaso-moteurs peuvent être associés à la paralysie notamment aux membres inférieurs.
- les troubles oculomoteurs sont absents, mais des modifications subtiles peuvent être mises en évidence à l'aide de tests spécifiques, et des atteintes plus importantes peuvent être observées après une très longue évolution, chez des sujets trachéotomisés (Sharma et al., 2011).

### 1.3. FORMES CLINIQUES

La SLA est une affection neurologique très hétérogène. Plusieurs formes cliniques ont été identifiées en fonctions du site de localisation des premiers symptômes ou de l'atteinte motrice prédominante (central versus périphérique).

Ainsi, on distingue huit phénotypes cliniques (Adriano Chiò et al., 2011):

- *la forme classique* : forme caractérisée par un déficit moteur progressif, souvent asymétrique affectant en premier les membres supérieurs. Le syndrome pyramidal est discret mais présent. La progression se fait vers une atteinte bulbaire à la fois périphérique et centrale.
- *la forme bulbaire* : le patient présente d'abord des symptômes bulbaires à type de dysarthrie/dysphagie, faiblesse de la langue, fasciculation. Les signes périphériques spinaux apparaissent généralement après 6 mois d'évolution. Cette forme concerne 1/3 des patients (Argyriou et al., 2005) et les femmes sont surreprésentées (Traynor et al., 1999).
- *la forme « flail arm »* : caractérisée par un déficit proximal des membres supérieurs, elle touche préférentiellement les hommes, et a une survie moyenne supérieure à celle de la forme classique (Wijesekera et al., 2009).
- *la forme « flail leg »* : ce tableau est caractérisé par une atteinte distale, initialement unilatérale, des membres inférieurs. On retrouve une amyotrophie distale des loges antérolatérales et postérieures. La survie est également plus longue que dans la forme classique.
- *la forme respiratoire* : les premières manifestations sont respiratoires avec parfois des tableaux initiaux de détresse respiratoire aiguë. L'examen neurologique peut montrer d'autres signes d'atteinte du motoneurone mais peut être normal. Le pronostic est particulièrement péjoratif dans cette forme avec médiane de survie de 1.5 ans (Adriano Chiò et al., 2011).

- *la forme à prédominance centrale* : Les signes d'atteinte du motoneurone central sont au premier plan, marqués par une hypertonie et une spasticité des membres, et un syndrome pseudo-bulbaire. Les troubles de la marche et les chutes sont fréquents. L'évolution est plus lente que dans la forme classique avec une médiane de survie plus longue de 6.5 ans et plus de 30 % survivent après 10 ans d'évolution de la maladie.
- *la forme périphérique pure ou atrophie musculaire progressive* : cette forme est caractérisée par une atteinte progressive et extensive pure du motoneurone périphérique.
- *la forme centrale pure ou sclérose latérale primitive* : les patients souffrent d'une spasticité importante avec para ou tétraparésie. Les réflexes ostéo-tendineux sont vifs, la parole est dysarthrique. Il existe un syndrome pseudo-bulbaire avec une labilité émotionnelle. Cette forme clinique est associée à un meilleur pronostic avec une médiane de survie plus longue estimé à 13 ans et plus de 70% des sujets survivent après 10 ans d'évolution.

## 1.4. DEMARCHE DIAGNOSTIQUE

On ne dispose aujourd'hui d'aucun marqueur clinique ou paraclinique pour le diagnostic de SLA. Ce diagnostic repose d'une part sur la démonstration d'une atteinte des motoneurones, isolée et évolutive, objectivée par l'examen clinique et, pour le motoneurone inférieur, par l'électromyogramme, et d'autre part sur l'exclusion d'autres pathologies neurologiques. Le caractère évolutif des troubles est un critère majeur. Dans les formes difficiles ou atypiques, le diagnostic repose sur un faisceau d'arguments cliniques et paracliniques. Des critères diagnostiques sont établis, principalement utilisés pour le recrutement des patients dans les études cliniques.

### 1.4.1. Bilan para-clinique

La réalisation d'examens paracliniques a pour objectif de conforter le diagnostic et d'exclure d'autres processus pathologiques. En France, il existe des recommandations HAS du bilan complémentaire à réaliser (cf tableau 2) (07-036\_sla-guide\_sans\_lap.pdf, s. d.)(PNDS-SLA, 2015 : [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/07-036\\_sla-guide\\_sans\\_lap.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/07-036_sla-guide_sans_lap.pdf)).

**Tableau 2 : Examens à réaliser devant la suspicion d'une SLA**

<b>Examens à faire en première intention</b>	<b>Examens à faire en deuxième intention</b>	<b>Examens à faire en cas d'indications spécifiques</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>- l'ENMG, selon un protocole défini</li> <li>- l'IRM médullaire/cérébrale</li> <li>- un bilan biologique minimum (CPK, hémogramme, VS ou CRP, électrophorèse des protéines sériques)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- bilan phospho-calcique</li> <li>- dosage des folates, de la vitamine B12</li> <li>- sérologie de la maladie de Lyme, du VIH, de la syphilis</li> <li>- dosage de TSH</li> <li>- ponction lombaire</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- début avant 40 ans : un dosage de l'hexosaminidase A</li> <li>- atteinte isolée de la corne antérieure d'évolution lente : une étude des gènes SMN et Kennedy</li> <li>- autres examens en fonction du contexte : recherche d'une malabsorption, d'une néoplasie, biopsie musculaire</li> </ul>

#### **1.4.1.1. L'électro-neuro-myographie**

Cet examen repose sur la mesure de plusieurs paramètres via des aiguilles implantés en regard de plusieurs muscles. Ainsi, on peut avoir la mesure du fonctionnement nerveux.

Cet examen doit comporter :

- un électromyogramme de détection à l'électrode-aiguille : cet examen doit montrer au repos des signes de dénervation active associés à des fasciculations et parfois à des décharges complexes répétitives. Lors de la contraction volontaire, on retrouve une diminution du nombre de potentiels d'unités motrices recrutées traduisant la perte motoneuronale. Le caractère pathologique des potentiels (augmentation de l'amplitude et de la durée, instabilité) reflète les phénomènes de dénervation-réinnervation au sein des unités motrices). Les modifications du rythme de fréquence des potentiels d'unités motrices lors de la contraction volontaire (fréquence de pulsation élevée dans les atteintes périphériques) sont inconstantes dans une affection associant une atteinte périphérique et centrale.
- l'étude de la conduction motrice : il s'agit de la mesure de l'amplitude du potentiel d'action musculaire global, qui est le résultat combiné de la perte en axones moteurs et de la réinnervation compensatrice. Elle est normale au début de l'affection, puis la décroissance de l'amplitude est le témoin du degré de perte motoneuronale. Il est aussi

réalisé la mesure de la vitesse de conduction motrice et de la latence distale qui sont normales au début de la maladie. Ensuite, la perte importante en axones moteurs peut retentir sur la vitesse de conduction qui ne devient cependant pas inférieure à 80 % de la limite inférieure des valeurs normales. Au-delà, la coexistence d'une neuropathie périphérique doit être évoquée.

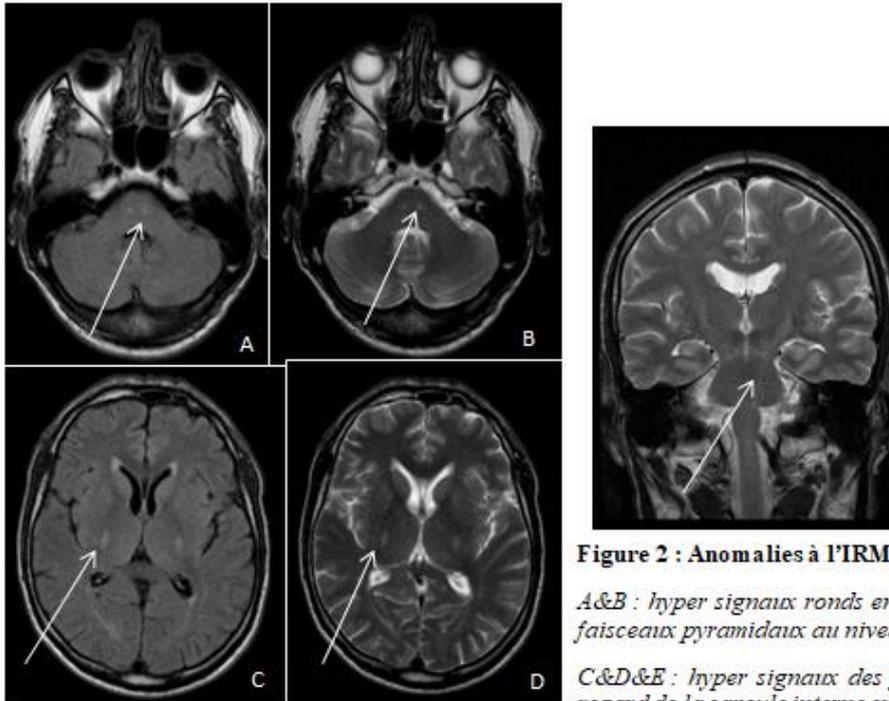
- l'étude des ondes F : Les anomalies sont variables, incluant une augmentation de la latence, en général inférieure à 125 % de la limite supérieure de la normale. L'amplitude des ondes F varie suivant la prédominance de l'atteinte centrale (augmentée) et périphérique (diminuée).
- la recherche de blocs de conduction moteurs : Ils sont recherchés par des stimulations étagées des nerfs moteurs et se traduisent par une perte d'amplitude en stimulation proximale par rapport aux stimulations distales. La constatation de blocs de conduction motrice multiples doit amener à évoquer le diagnostic de neuropathie motrice multifocale. Il s'agit d'un diagnostic différentiel majeur en raison des possibilités thérapeutiques et d'un meilleur pronostic.
- la stimulation répétitive : c'est un test diagnostique d'anomalie de la jonction neuromusculaire, destiné avant tout au diagnostic de la myasthénie ; il peut arriver qu'il soit altéré au cours de la SLA. Le décrétement observé témoigne d'une instabilité de la conduction et de la transmission neuromusculaire dans les axones dénervés.
- l'étude de la conduction sensitive périphérique : Les vitesses de conduction sensitive et surtout les amplitudes des potentiels sensitifs sont normales au cours de la SLA, y compris dans les territoires très déficitaires sur le plan moteur. Des anomalies sensitives peuvent traduire l'existence d'une neuropathie périphérique, ou bien en présence d'une paralysie bulbaire chez un homme, un syndrome de Kennedy.

#### **1.4.1.2. L'IRM (imagerie par résonance magnétique) cérébrale et médullaire**

Le premier objectif de l'IRM chez un sujet présentant des signes cliniques compatibles avec une SLA est d'éliminer une anomalie structurale susceptible d'expliquer le tableau, par

exemple une compression médullaire ou radiculaire, notamment une cervicarthrose, une syringomyélie, une pathologie vasculaire ou tumorale. Certaines anomalies ont été décrites au cours de la SLA, mais elles ne sont ni constantes ni spécifiques. L'IRM peut montrer dans la SLA les signes suivants (Figure 2) :

- une atteinte du faisceau pyramidal sous la forme d'un hypersignal rond, symétrique, siégeant le long du faisceau pyramidal (cortex frontal, corona radiata, capsule interne, pont) sur les séquences pondérées en T2. Sa spécificité est faible car il est retrouvé chez les sujets normaux. Il n'y a pas de corrélation entre la présence de l'hypersignal et la durée d'évolution, le stade clinique, le score fonctionnel, l'âge. Cependant sa présence sur plus de quatre niveaux de coupe de la corona radiata jusqu'au pont, sa largeur (supérieure à 6 mm) et sa visualisation également sur les séquences pondérées en densité de protons seraient plus spécifiques. Un hypersignal des cordons antérieurs de la moelle est également rapporté.
- un hyposignal linéaire du cortex précentral, décrit avec une fréquence très variable. La signification de cette « ligne noire » visible sur les séquences pondérées en T2 reste discutée. Elle pourrait correspondre à des dépôts ferriques témoignant de la dégénérescence neuronale.
- des hyperintensités de la substance blanche sous-corticale localisées dans le gyrus précentral, décrites sur les séquences flair, T2 et en densité de protons. Pour certains leur spécificité serait de 94 % et donc supérieure à celle de l'hypersignal du faisceau pyramidal.
- une atrophie corticale fronto-temporale, classique chez les patients atteints de démence fronto-temporale. Elle serait également souvent présente en l'absence d'atteinte des fonctions cognitives. Ces résultats doivent être confirmés par des études prospectives.



**Figure 2 : Anomalies à l'IRM cérébrale dans la SLA**

*A&B : hyper signaux ronds en séquence Flair et T2 des faisceaux pyramidaux au niveau du pont*

*C&D&E : hyper signaux des faisceaux pyramidaux en regard de la capsule interne en coupe axiale et coronale*

*Source: Case courtesy of Dr. Ayaz Hidayatov, Radiopaedia.org, rID: 64048*

### 1.4.1.3. Autres explorations

L'examen du liquide céphalorachidien s'impose en cas de suspicion notamment d'un processus inflammatoire, infectieux ou néoplasique. Dans la SLA, il est normal ou peut montrer une discrète hyperprotéinorachie.

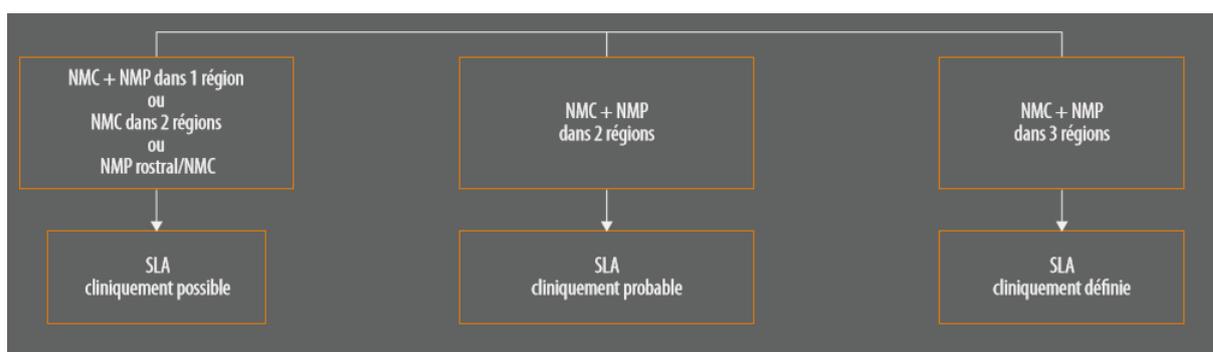
On fera une recherche d'anticorps anti-GM1 en cas de suspicion de neuropathie motrice, une électrophorèse des protéines associée à une CRP et un hémogramme en cas de suspicion de manifestations neurologiques liées à une hémopathie ou encore une biopsie musculaire en cas de suspicion d'une myosite à inclusion.

Par ailleurs, une enquête génétique est recommandée devant une forme familiale (c'est-à-dire comportant au moins 2 cas quel que soit le degré de parenté), une forme clinique inhabituelle (tableau compatible avec une maladie de Kennedy ou une amyotrophie spinale de l'adulte, SLA juvénile) ou un tableau de SLA associé à d'autres signes cliniques ou à une démence. Cette enquête comportera la réalisation d'un arbre généalogique avec une recherche de mutations génétiques.

### 1.4.2. Critères diagnostiques

Devant l'absence d'exploration spécifique à la maladie et par conséquent l'absence d'examen complémentaire affirmant de diagnostic de certitude, la fédération mondiale de neurologie a estimé nécessaire d'établir une liste de critères diagnostiques permettant au praticien d'établir un niveau de probabilité du diagnostic en fonction de la présentation clinique et électromyographie du patient et aux études d'avoir un même référentiel diagnostique. Plusieurs versions de critères se sont succédées ; la plus utilisée et la plus récente est celle des critères révisés d'El Escorial (de Carvalho et al., 2008). Les critères révisés d'El Escorial impliquent la présence d'une atteinte, qu'elle soit objectivée soit cliniquement soit grâce à l'électromyogramme, du motoneurone central et/ou périphérique. Cette atteinte doit être progressive et extensive soit dans la même région soit affectant d'autres groupes musculaires. De plus, ces critères imposent que l'électromyographie et l'imagerie ne retrouve pas d'autres processus pathologiques pouvant expliquer les atteintes. Enfin, selon le nombre et le type d'atteinte on parle de diagnostic défini, probable ou possible (cf figure 3).

Ces critères sont utilisés pour assurer un recrutement homogène dans les essais cliniques mais ils sont jugés trop restrictifs par beaucoup d'auteurs, et ignorent par exemple des formes cliniques de maladie du motoneurone comme l'atrophie musculaire progressive ou la sclérose latérale primitive qui sont des variantes de la même maladie (Geevasinga et al., 2019; A. Ludolph et al., 2015)



**Figure 2 : Probabilité du diagnostic de SLA en fonction du type et du nombre d'atteinte neurologique selon les critères révisés d'el Escorial**

*MNC : Motoneurone central ; MNP : motoneurone périphérique.*

*Issue de La Lettre du Neurologue Nerf & Muscle • Vol. XVI - n° 1 - janvier 2012*

## **1.5. PRINCIPES DE PRISE EN CHARGE**

La prise en charge des patients commence dès l'annonce diagnostique, et même avant lorsque la suspicion est forte mais que les conditions de l'annonce ne sont pas réunies. Elle doit être multidisciplinaire et continue et doit être au mieux coordonnée par un centre SLA en articulation avec les structures dédiées. La surveillance des fonctions motrices, nutritionnelles et respiratoires est primordiale afin d'adapter au mieux les aides nécessaires. L'accompagnement psychologique doit être proposé à tous les patients avec un accompagnement individualisé. Les grandes lignes de prise en charge sont formalisées dans la conférence de consensus de l'HAS (2007) et dans le Protocole National de Diagnostic et de Soins établi par l'HAS en 2007, réactualisé en 2015 ([https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/07-036\\_sla-guide\\_sans\\_lap.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/07-036_sla-guide_sans_lap.pdf)).

### **1.5.1. Annonce diagnostique**

Il s'agit d'une étape préalable à tout début de prise en charge. Elle doit se faire lors d'un moment dédié et par le neurologue suivant le patient. Cette annonce doit être adaptée à ce que le patient sait ou ne sait pas, ce qui est généralement facile à déterminer. Elle doit aussi tenir compte de ce que l'on pense que le patient désire ou ne désire pas savoir, ce qui est souvent plus délicat. En tout état de cause, l'annonce n'est jamais un monologue du médecin vers le patient, mais un échange au cours duquel le praticien doit savoir à tout moment mesurer la nature et la portée de ses propos. Les informations données sur la maladie peuvent être incomplètes, mais elles ne doivent en aucun cas être inexactes.

Cette annonce doit se faire dès que la pathologie est suspectée avec une présomption suffisante, elle peut être nommée au même titre que les autres hypothèses envisagées. Une incertitude peut être formulée si les circonstances le requièrent, par exemple entre une affection dégénérative et une affection inflammatoire, mais cette incertitude doit être assortie d'un projet d'investigation devant permettre à terme de lever le doute. Lors de l'annonce, le praticien doit faire une balance équilibrée entre les faits négatifs qu'il énonce et les éléments permettant de construire un projet de soins individualisé. Lors de cette annonce diagnostique, le praticien s'assure que le patient est en souhait de connaître sa maladie, en particulier s'il a posé des questions précises. Il est souhaitable de nommer la maladie, et d'indiquer l'absence

de possibilité de récupération des déficits déjà installés. Le temps de l'annonce doit enfin être impérativement complété de la description détaillée d'un projet de prise en charge : traitement étiologique et traitements symptomatiques, médicamenteux ou non, rythme du suivi et nature des rendez-vous, énumération des soignants, médecins ou non, qui seront appelés à intervenir, éventuellement, dans la prise en charge de ce patient particulier. La prise en charge dans le cadre d'un centre SLA est recommandée et a démontré son intérêt (Rooney et al., 2015).

### **1.5.2. Suivi de l'évolution**

Une bonne prise en charge nécessite un ajustement constant des soins proposés en fonction du degré de l'atteinte. Ainsi, il est important de suivre l'évolution des troubles de façon précise. Cette surveillance doit être globale et doit prendre en compte l'environnement du patient ainsi que son entourage.

#### **1.5.2.1. Le handicap physique**

Outre l'usage d'outils transversaux pour mesurer le niveau d'autonomie des patients et déclencher le plan d'aide nécessaire en conséquence, il est recommandé de mesurer le handicap physique que le patient subit. Cette évaluation utilise l'ALS-FRS-R. Cette échelle, purement fonctionnelle, explore les principales fonctions motrices comme la marche, l'écriture, la parole, la respiration, la déglutition.

#### **1.5.2.2. La force musculaire**

La mesure de la force musculaire doit se faire à l'aide du testing manuel, outil élaboré par le Medical Research Council (1943). L'examineur évalue la capacité d'un groupe musculaire à se contracter contre résistance. La force de contraction est cotée de 0 (absence d'activité) à 5 (force normale).

#### **1.5.2.3. Les troubles bulbaires**

L'évaluation des capacités de phonation et de déglutition peut se faire grâce à la partie bulbaire de l'échelle de Norris (Fallat, Jewitt, Bass, Kamm, & Norris, 1979). Cette échelle est à la fois analytique et fonctionnelle. Elle explore la motricité faciale, linguale, masticatrice et pharyngolaryngée. L'identification des troubles de la déglutition est fondamentale car elle

permet d'ajuster la texture alimentaire et d'être vigilant devant le risque de fausses routes et de troubles nutritionnels. L'échelle de Norris ne reflète pas exclusivement l'atteinte bulbaire car elle comporte deux items directement liés à la force des muscles respiratoires, qui ont une innervation spinale.

#### **1.5.2.4. La fonction respiratoire**

L'évaluation précise de la fonction respiratoire est primordiale car celle-ci détermine grandement le pronostic vital. Elle passe par la recherche de symptômes d'atteinte des muscles respiratoires : dyspnée à la marche, à la parole, au repos, orthopnée (caractéristique de l'atteinte du diaphragme), et de symptômes d'hypoventilation alvéolaire : somnolence diurne excessive, troubles du sommeil, perte de l'appétit, céphalées matinales. L'auscultation et la mesure de l'ampliation thoracique doivent être complétées par une exploration fonctionnelle respiratoire, une gazométrie et une oxymétrie nocturne.

#### **1.5.2.5. L'état nutritionnel**

Un statut nutritionnel dégradé est un facteur de mauvaise évolution qu'il faut alors détecter rapidement afin d'apporter les mesures correctives le plus rapidement possible. Cette évaluation se fait par une enquête alimentaire, la mesure du poids régulière à la recherche d'une perte pondérale et le calcul de l'IMC.

#### **1.5.2.6. L'état cognitif**

Comme nous allons le voir plus bas, la SLA s'accompagne aussi dans certains cas d'une atteinte cognitive. La pertinence d'une évaluation cognitive systématique, qui n'est pas aujourd'hui préconisée par les recommandations, est discutée. En pratique courante, elle n'est envisagée que si le patient ou son entourage rapportent une plainte à ce sujet. Il est important en pareil cas de statuer sur l'existence d'un déficit cognitif et/ou de modifications psycho-comportementales qui peuvent avoir une incidence sur la prise en charge et sur la qualité des relations du patient avec les soignants et les proches.

### **1.5.3. Thérapeutiques**

La prise en charge de la SLA implique l'intervention de plusieurs professionnels de soins (médecins, orthophonistes, ergothérapeutes, psychologues..). Elle doit s'adapter en permanence à l'évolution de l'état du patient. Elle ne vise pas à récupérer les fonctions perdues mais à permettre aux sujets de s'adapter à cette perte afin de préserver leur autonomie. La suppléance par des aides techniques ou humaines est un volet important de l'accompagnement du patient.

#### **1.5.3.1. Traitement médicamenteux**

Le traitement médicamenteux comporte deux volets celui du traitement étiologique dont l'objectif est d'agir sur l'évolution de la maladie et celui des traitements symptomatiques.

Il n'existe qu'un traitement de fond approuvé à ce jour dans la SLA, il s'agit du Riluzole. Ce médicament est un benzothiazole, antagoniste des récepteurs glutamatergiques, ayant pour objectif de diminuer les phénomènes excito-toxiques dont la participation dans la physiopathologie de la SLA est actuellement communément admise. La Riluzole permet l'augmentation de la durée de survie et/ou le délai de recours à la suppléance ventilatoire de 2 à 3 mois. Sa prescription est recommandée dès que le diagnostic est posé et son initiation doit être faite par un neurologue.

Les traitements médicamenteux symptomatiques visent à soulager les nombreux symptômes d'inconfort que les patients peuvent présenter. Les crampes sont très fréquentes et peuvent être soulagées par des dérivés de la quinine. Les douleurs des membres, lorsqu'elles sont de nature neuropathique ce qui est rare, peuvent répondre à la prégabaline ou à la gabapentine. Elles sont le plus souvent d'origine musculo-squelettique et relèvent alors des anti-inflammatoires, des antalgiques de palier 1 ou 2 et parfois de la morphine. La spasticité peut être traitée par du baclofène ou du dantrolène. L'hyper salivation peut être traitée par des antidépresseurs tricycliques (amitriptyline), des dispositifs transdermiques de scopolamine, des gouttes d'atropine sublinguales, des injections de toxine botulique dans les glandes salivaires (susceptibles de majorer ou de provoquer des troubles de la déglutition) et enfin par de la radiothérapie des glandes salivaires.

La suppléance nutritionnelle fait appel à des compléments alimentaires ou des aliments modifiés (eau gélifié, épaississant).

Les états dépressifs et la labilité émotionnelle peuvent être traités par des antidépresseurs tricycliques ou des inhibiteurs de la recapture de la sérotonine.

### **1.5.3.2. Thérapeutiques non médicamenteuses**

Elles sont essentielles et comportent tout ce qui relève des aides techniques et humaines. La prescription d'une prise en charge kinésithérapique doit se faire dès le début de la maladie dans les formes spinales. Elle repose sur la mobilisation passive, les massages et les étirements. La pertinence du renforcement a été discutée, cette technique n'est pas aujourd'hui recommandée. La kinésithérapie doit en toutes circonstances respecter la fatigabilité des patients et préserver les zones déficitaires. Les séances d'orthophonie visent à maintenir les capacités de communication et de déglutition dans les meilleures conditions. Les aides ergothérapeutiques permettront un aménagement de l'environnement et les mesures de compensation des pertes fonctionnelles. Les aides humaines à la préparation des repas ou à l'entretien de l'hygiène sont aussi nécessaires.

L'accompagnement psychologique des patients, mais aussi de leur entourage, est un point important dans la prise en charge. En effet, le patient ainsi que son aidant principal doivent pouvoir être accompagnés dans un cheminement psychologique d'acceptation de la maladie et d'adaptation aux différentes contraintes et changements continus. Ainsi une psychothérapie de soutien doit être proposée à chaque patient et son aidant et doit être faite au mieux par un psychologue formé dans ce domaine.

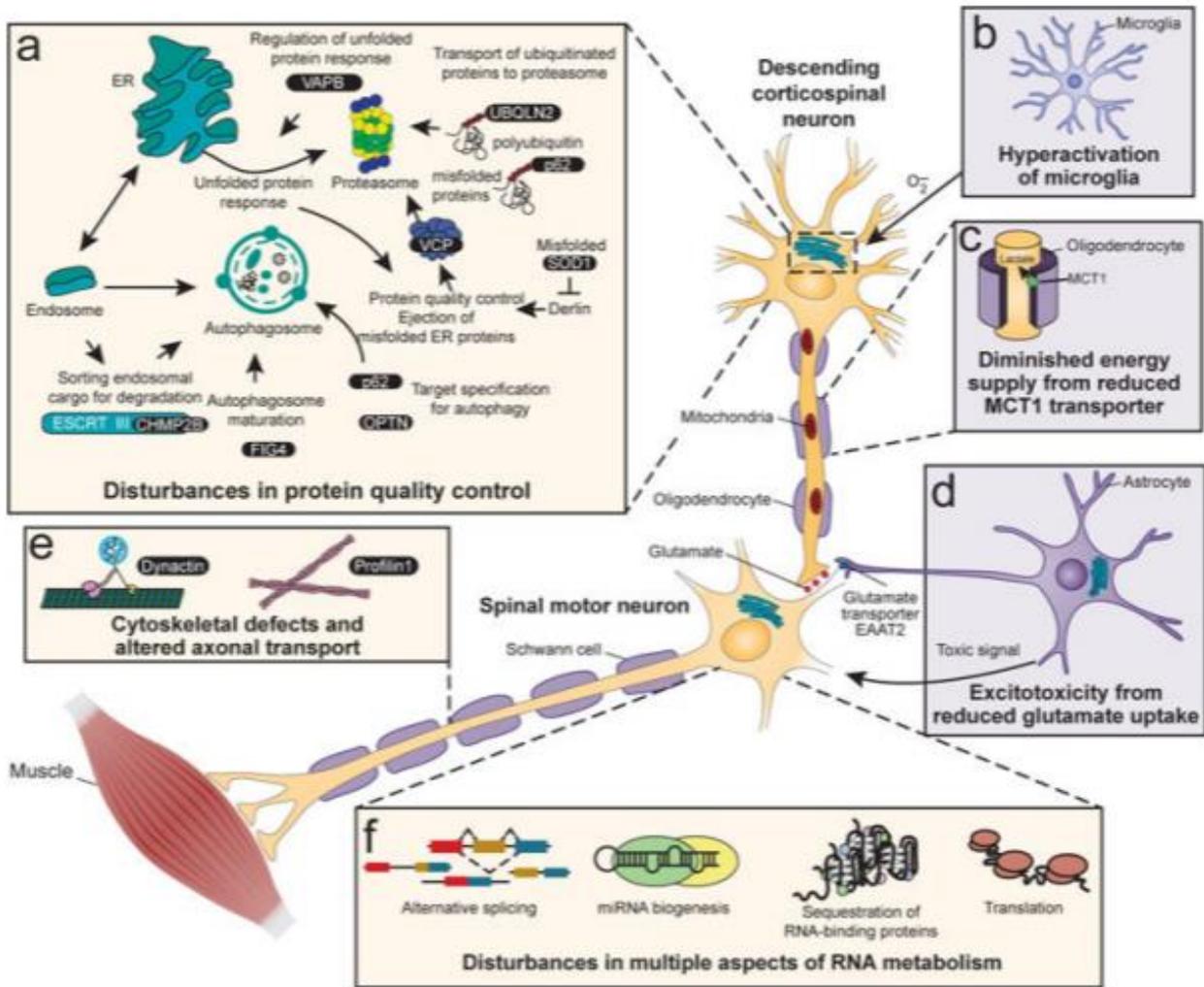
### **1.5.3.3. Les suppléances vitales**

Le recours à des mesures de suppléance vitale peut être nécessaire lorsque certaines fonctions de l'organisme (respiration, alimentation) ne peuvent plus être assurées du fait de la maladie. Dans la SLA, il s'agit essentiellement de suppléer à la défaillance des muscles respiratoires via une trachéotomie et / ou aux troubles graves de la déglutition par une gastrostomie. La gastrostomie est une procédure peu invasive, qui a l'intérêt d'assurer une nutrition satisfaisante sans modifier les capacités de déglutition qui peuvent être partiellement préservées. Elle améliore la qualité de vie en évitant au patient et à ses aidants d'avoir à

affronter les contraintes du repas traditionnel, qui devient de plus en plus long, périlleux et finalement angoissant à mesure que les troubles de la déglutition s'aggravent. Une étude récente suggère qu'elle pourrait améliorer la survie, à condition que la capacité vitale du sujet soit supérieure à 50% (Bond et al., 2019). La trachéotomie prolonge, de façon potentiellement indéfinie, la survie sans modifier l'évolution de la maladie, ce qui aboutit à un état de « locked-in syndrome » dépourvu de toute perspective d'amélioration. Les conditions de sa réalisation, qui sont avant tout une volonté affirmée du patient, mais aussi un accord unanime de l'entourage, sont très rarement réunies et sa pratique est exceptionnelle.

## **1.6. PHYSIOPATHOLOGIE DE LA SLA**

La découverte de formes héréditaires de la SLA et des gènes potentiellement impliqués a permis une meilleure compréhension des mécanismes physiopathologiques en cause dans la mort des motoneurones. Cependant, la connaissance actuelle ne permet pas de savoir quel mécanisme est inaugural dans la survenue de celle-ci. Les principales voies impliquées dans la pathogénèse concernent une altération des protéines jouant un rôle de protection cellulaire via leur capacité à détruire les radicaux libres oxygénés (la superoxide dismutase), la formation anormale d'inclusions intra-cytoplasmiques en lien avec une accumulation de protéines dysfonctionnelles (SOD1, TDP-43), l'extension de l'atteinte à un dysfonctionnement microglial, l'altération des voies de transport intracellulaire via une modification des microfilament, l'altération de la transcription de l'ARN (J. P. Taylor, Brown, & Cleveland, 2016)(figure 4). Ces différentes perturbations vont engendrer une mort cellulaire neuronale avec réaction inflammatoire et accumulation d'inclusions protéiques. Dans le propos qui suit nous allons évoquer quelques hypothèses émises dans la pathogénie de la SLA.



**Figure 4 : Principales voies impliquées dans la physiopathologie de la SLA.**

(a) : altération de la qualité des protéines impliquées dans le stress oxydatif et le contrôle cellulaire ; (b) : neuro-inflammation par activation microgiale (c) : altération du métabolisme énergétique; (d) : relargage par les astrocytes d'agents excitotoxiques neuronaux ; (e) : perturbation du cytosquelette et du transport axonal ; (f) : perturbation du métabolisme de l'ARN. Issue de Taylor et al., 2016

### 1.6.1. Rôle du stress oxydatif

Le stress oxydatif est un phénomène par lequel des radicaux libres oxygénés, issus du catabolisme protéique, endommagent les différents constituants dans la cellule aboutissant à la mort de celle-ci. L'organisme est doté d'un système de protection protéique contre ce stress. Les premiers travaux rapportant des hypothèses physiopathologiques dans la SLA ont émis l'idée selon laquelle dans la SLA le dysfonctionnement d'une enzyme, la superoxide

dismutase, dans ce système protecteur participe à la dégénérescence des neurones. Cette explication a été largement inspirée par la découverte de la première mutation génétique en rapport avec une SLA familiale, qui atteignait le gène de la SOD1 (Rosen et al., 1993). Par la suite des études sur les modèles animaux ont rapporté un lien direct entre le défaut de fonctionnement de cette protéine et la mort des cellules (Reaume et al., 1996). Puis, des analyses de liquide céphalorachidien chez les patients atteints de SLA familiale ou sporadique ont retrouvés des taux importants des produits issus du stress oxydatif (Lyras, Evans, Shaw, Ince, & Halliwell, 1996; Mitsumoto et al., 2008). Il a aussi été démontré, en imagerie métabolique, que plus le niveau de stress oxydatif était élevé plus l'atteinte motrice dans la SLA était importante (Ikawa et al., 2015). La SOD1 n'est qu'un maillon de ce dysfonctionnement et son rôle exact reste à préciser car il a été établi que le mécanisme pathogène des mutations affectant le gène de la SOD1 n'est pas une perte mais un gain de fonction de l'enzyme, aboutissant à une accumulation intracellulaire d'agrégats de la protéine.

### **1.6.2. Déficit énergétique dans la SLA**

L'énergie des cellules est fournie par les mitochondries, organites cellulaires en charge de produire de l'adénosine triphosphate (source d'énergie), du maintien de l'homéostasie phosphocalcique et de la régulation du mécanisme d'apoptose intrinsèque. Dans la SLA, l'une des hypothèses physiopathologiques la plus décrites est le défaut de fonctionnement des mitochondries dans les neurones (Carrì, Valle, Bozzo, & Cozzolino, 2015; Cozzolino, Ferri, Valle, & Carrì, 2013). Les cellules auraient peu d'énergie disponible ce qui les rendrait vulnérables. Un lien a été retrouvé chez la souris entre certaines mutations du gène SOD 1 (G93A et G37R) et la présence dans les motoneurones de vacuoles de mitochondries dégénérantes (Hervias, Beal, & Manfredi, 2006). Ces anomalies ont aussi été retrouvées dans les formes de SLA sporadiques. La partie proximale des axones et la corne antérieure de la moelle épinière sont les zones où les anomalies mitochondriales ont été le plus souvent retrouvées (Hervias et al., 2006; Pasinelli & Brown, 2006).

### **1.6.3. Rôle du dysfonctionnement des neurofilaments**

Les neurofilaments sont des protéines intracellulaires responsables du transport des différentes molécules d'un pôle à l'autre de la cellule. Les neurofilaments sont un constituant

majeur des motoneurones dans la mesure où les motoneurones sont des cellules de très grande taille, leurs axones pouvant atteindre pour certains un mètre de long. Plusieurs arguments sont en faveur d'un défaut de fonctionnement des neurofilaments dans la SLA. Ainsi, les études post mortem retrouvent une accumulation de neurofilaments dans les motoneurones (Rouleau et al., 1996). D'autres études rapportent une accumulation importante des neurofilaments dans le corps cellulaire des neurones ce qui suggère un défaut de transport intracellulaire (Julien & Beaulieu, 2000; Oeckl et al., 2016). Les travaux s'intéressant aux anomalies de substance blanche cérébrale dans la SLA objectivent un lien entre une altération de la substance blanche (faible anisotropie fonctionnelle) et une forte concentration neuronale en neurofilament (R. A. L. Menke et al., 2015).

#### **1.6.4. SLA et excitotoxicité au glutamate**

L'excitotoxicité est une réaction cellulaire exagérée en réponse à une stimulation. Elle est source d'une dépolarisation cellulaire permanente accompagnée d'une entrée de calcium massive ce qui cause souvent la mort cellulaire. L'hypothèse d'une mort cellulaire par excitotoxicité au glutamate dans la SLA a été évoquée devant le fait que d'une part dans le sérum de patients atteints de SLA des taux élevés de glutamate ont été retrouvés et que d'autre part l'administration de ce sérum à des neurones en culture entraînait la mort de ceux-là. Les taux de glutamate dans le LCR sont également élevés chez certains patients (Spreux-Varoquaux et al., 2002). Couratier et al. (1993) (Couratier, Hugon, Sindou, Vallat, & Dumas, 1993) ont montré que le LCR de patients atteints de SLA était toxique pour des motoneurones de rat en culture, et que cette toxicité était bloquée par un antagoniste des récepteurs AMPA/kainate. Rothstein et al (2002) (Rothstein, Martin, & Kuncl, 1992) ont mis en évidence un défaut de transport du glutamate accréditant également cette hypothèse. Par la suite, la découverte du Riluzole (agent antagoniste au glutamate) et de son effet sur la maladie a conforté cette hypothèse (A. C. Ludolph & Jesse, 2009). Mais l'excitotoxicité au glutamate ne peut expliquer à elle seule la survenue de la SLA dans la mesure où le Riluzole n'est que partiellement efficace. De plus le glutamate est présent partout dans l'organisme et la question de son impact négatif préférentielle sur le neurone dans la SLA reste ouverte.

### **1.6.5. Phénomènes inflammatoires et activation microgliale dans la SLA**

La microglie est le tissu entourant les cellules nerveuses. Elle est constituée de différents types de cellules chacune ayant son rôle propre : les cellules microgliales dites cellules immunitaires chargées de protéger le système nerveux contre toute agression ; les cellules oligodendrocytaires chargées de produire la myéline entourant les axones et de produire une partie de l'énergie nécessaire aux neurones ; et la cellule astrocytaire dont le rôle principal est de réguler la stimulation nerveuse via notamment son potentiel de capture des neurotransmetteurs (le glutamate). Ainsi dans la SLA, une hyperactivité des cellules microgliales est constamment retrouvée avec une réaction inflammatoire associée (Sargsyan, Monk, & Shaw, 2005). De plus, il est relevé un dysfonctionnement des oligodendrocytes avec baisse de leur capacité à réparer la myéline ou à suffisamment nourrir les neurones. Enfin, les astrocytes participent probablement à l'excitotoxicité des neurones par leur baisse du pouvoir de régulation des mouvements des neurotransmetteurs (J. P. Taylor et al., 2016). Ces anomalies de la glie sont notamment retrouvées quand l'expression du gène de la SOD 1 est soit muette soit modifiée expérimentalement.

### **1.6.6. SLA et agrégats protéiques**

Comme dans la plupart des maladies neurodégénératives, plusieurs types d'agrégats de protéines, aussi appelé inclusions, sont retrouvés dans la SLA. Dans la SLA, ces inclusions sont constituées d'une protéine appelée TDP-43. Cette protéine, normalement intranucléaire, migre dans le cytoplasme et forme des agrégats. La présence de ces inclusions est la signature neuropathologique de la SLA, sauf dans environ 5% des cas, où les agrégats sont constitués soit de SOD1 (dans les SLA dues à une mutation de cette enzyme), soit de la protéine FUS (« fused-in-sarcoma »), dédiée comme TDP-43 à la régulation des acides nucléiques. Nishihira et al. (2008) (Nishihira et al., 2008) identifient deux patterns de distribution des inclusions TDP-43 positives : le type 1 est essentiellement localisé aux cornes antérieures de la moelle tandis que le type 2 a une distribution élargie notamment aux régions hippocampiques et striatales. Le type 2 est plus souvent associé à des patients atteints de démence. Des agrégats TDP 43 sont également présents dans environ la moitié des cas de DFT. Le mécanisme pathogène de ces inclusions est inconnu. Ces agrégats ont la propriété de se transmettre d'un neurone à l'autre par un mécanisme dit « prion-like », ce qui pourrait

indiquer une neurotoxicité propre, mais leur rôle dans l'homéostasie de l'ARN peut aussi suggérer une perte de fonction.

## **1.7. MODIFICATION CEREBRALES ANATOMIQUES DE LA SUBSTANCE GRISE DANS LA SLA**

Le diagnostic de la SLA est avant tout clinique. La réalisation en routine clinique d'une imagerie cérébrale se fait surtout dans le cadre d'une démarche d'élimination de diagnostics différentiels. De plus, les anomalies potentiellement visibles sur l'imagerie cérébrale dans le cadre de la maladie ne sont pas systématiquement présentes, sont subtiles et pour la plupart non spécifiques à la maladie. Pour autant, ces dernières années l'intérêt pour les modifications cérébrales en imagerie dans la SLA s'est accru et les études sont nombreuses à ce sujet.

Si dans les études anatomopathologiques post mortem, l'atrophie cérébrale a rapidement été décrite chez les patients, l'établissement de cette atrophie par l'imagerie s'avère plus difficile en raison de la difficulté de quantification de la perte de substance et la faible fiabilité inter-évaluateurs dans l'analyse visuelle de lésions corticales sur l'IRM cérébrale de patients (Cheung et al., 1995). Les premiers travaux visant à décrire l'atrophie corticale chez des patients SLA utilisaient la tomодensitométrie et la lecture visuelle par deux examinateurs. Les résultats étaient souvent divergents. Ainsi, Poloni et al. (1982) (Poloni, Mascherpa, Faggi, Rognone, & Gozzoli, 1982) rapportaient une atteinte pariétale, insulaire, frontale et temporale chez leurs patients comparativement à un groupe témoins alors que Gallassi et al. (1989) (Gallassi et al., 1989) ne trouvent pas de différence entre les patients et les témoins.

L'usage de techniques récentes semi-automatisées d'analyse d'images rend plus facile la détection des modifications cérébrales dans les pathologies et est d'une grande aide notamment pour une meilleure connaissance de l'évolution de la maladie et de sa physiopathologie. Ces techniques permettent de voir précisément chaque partie du cerveau (substance blanche, substance grise, ventricules).

### **1.7.1. Méthodes d'étude de la substance grise**

L'IRM cérébrale est la technique de choix pour étudier l'atrophie cérébrale dans le cadre de la clinique et de la recherche. Elle permet d'acquérir différents types d'images anatomiques telles que les coupes pondérées en T1, T2, en densité de proton, en inversion-récupération... Les séquences pondérées en T1 sont les mieux adaptées à l'analyse de la substance grise dans la SLA. Celles-ci présentent un très bon contraste entre substance grise (SB) et substance blanche (SB) permettant de visualiser des structures cérébrales même de petite taille et donc de bien visualiser l'atrophie de SG.

Une fois les images acquises, il existe de nombreuses techniques qui permettent d'évaluer précisément l'atteinte du volume cérébral dans tout le cerveau. La technique du Voxel Based Morphometry (VBM) est la plus utilisée (Whitwell, 2009; Wright et al., 1995). Elle permet les prétraitements informatisés des images IRM brutes avec segmentations des différents espaces cérébraux (SB, SG, LCR) et normalisation spatiale c'est-à-dire déformation des images brutes vers un espace de référence afin qu'une même région soit située aux mêmes coordonnées stéréotaxiques chez tous les individus (Ashburner & Friston, 2000). Les images sont ensuite lissées afin de réduire les différences anatomiques interindividuelles et de permettre par la suite la réalisation d'analyse statistiques voxel par voxel. On a alors une analyse d'un volume de substance. Une autre technique est celle de la mesure de l'épaisseur corticale qui repose aussi sur le traitement des images IRM pondérée en T1 et qui effectue les mêmes étapes de prétraitement des images (segmentation, normalisation spatiale et lissage).

### **1.7.2. Volume de substance grise**

#### **1.7.2.1. Données issues d'études transversales**

Les études portant sur les atteintes du volume de substance grise dans la SLA retrouvent pour certaines une réduction du volume de SG dans les aires motrices en premier lieu le gyrus précentral (F. Agosta et al., 2007; Filippini et al., 2010; R. A. L. Menke et al., 2014; Senda et al., 2011) et pour d'autres une atteinte affectant le lobe frontal et temporal (D. M. Mezzapesa et al., 2007). Les régions sous corticales comme le putamen, le cervelet ou le thalamus ont aussi été trouvées affectées par la maladie (F. Agosta et al., 2007; Grosskreutz et al., 2006; Lillo et al., 2012; Mioshi et al., 2013).

Les résultats des études dépendent notamment de la présentation clinique des sujets SLA inclus car comme vu précédemment la SLA a une grande variabilité clinique ce qui pourrait suggérer que le profil d'atteinte du volume de SG est aussi variable. Dans la littérature les études ont principalement stratifié les phénotypes des patients en fonction du mode de début (SLA spinale / SLA bulbaire) ou de la présence ou de l'absence de troubles cognitifs. Les études d'imagerie rapportent des différences dans les régions cérébrales atteintes entre SLA spinale et SLA bulbaire. Bede et al. (2013) (Bede et al., 2013) montrent que les patients avec une SLA à début spinal ont une atrophie de SG prédominante dans la zone de l'homonculus moteur correspondant aux membres, alors que dans les formes à début bulbaire l'atteinte prédomine sur le cortex operculaire. Chen et al. (2018) (Z.-Y. Chen, Liu, & Ma, 2018) décrivent chez leurs patients SLA une baisse du volume cérébral en regard du gyrus précentral et du gyrus frontal moyen droits comparativement aux témoins. Les patients avec une SLA à forme bulbaire avaient une atrophie extra motrice plus large incluant le gyrus orbito-médial gauche, les gyri temporaux gauches moyen et inférieur tandis que les patients avec une forme spinale avaient une perte de SG plus importante dans le gyrus postcentral gauche.

De même, les études consacrées aux différences d'atteintes de SG dans la SLA en fonction de la présence ou non de manifestations extra-motrices tendent à conclure au fait que les atteintes de SG affectent les mêmes régions que les patients aient ou non des symptômes cognitivo-comportementaux extra-moteurs. En revanche, en présence de troubles cognitifs ou comportementaux, l'atteinte cérébrale est plus prononcée et tend à se rapprocher de celle rapportée dans la DFT. Chang et al. (2005) (Chang et al., 2005) étudient le volume de SG chez deux groupes de patients comparativement à un groupe témoin: un groupe de SLA sans DFT et un groupe de patients avec une DFT associée à la SLA (SLA-DFT). Les deux groupes de patients avaient une diminution du volume de SG en regard des régions motrices et prémotrices, du gyrus frontal inférieur et moyen, du gyrus frontal supérieur, du gyrus temporal supérieur et du thalamus gauche. Les atteintes dans le groupe SLA-DFT étaient plus marquées. Lillo et al. (2012) (Lillo et al., 2012) confortent ces résultats en concluant aussi au fait que les atteintes fronto-temporales étaient plus marquées dans le groupe SLA-DFT que chez les autres sujets. Par ailleurs, quelques travaux nuancent ces résultats en spécifiant que si dans le groupe SLA-DFT les atteintes de SG dans les régions motrices et extra-motrices étaient bien marquées, dans les formes de SLA pure (sans troubles cognitifs) ou avec quelques

troubles extra-moteurs il n'existe pas de différence significative dans le volume de SG comparativement aux témoins (Sharon Abrahams et al., 2005; Rajagopalan & Pioro, 2014).

### **1.7.2.2. Données issues d'études longitudinales**

De façon générale, les études longitudinales restent rares dans la SLA. La progression rapide la maladie rend la réévaluation des patients difficile, les patients pouvant être perdus de vue ou impossibles à examiner en raison de leur état physique. Pourtant ces études permettraient d'avoir une meilleure connaissance sur la cinétique de dégénérescences de la maladie.

Les études ayant mesuré l'évolution du volume de substance grise semblent montrer que d'une part ce volume continue à diminuer dans les aires fronto-temporales et que d'autre part la réduction concerne aussi des régions sous corticales (Federica Agosta et al., 2009; R. A. L. Menke et al., 2014) objectivement, chez un groupe de 27 patients évalués à deux reprises en 6 mois, une perte de SG dans les régions fronto-temporales ainsi que du thalamus et du noyau caudé. De même, Menke et al. (2018) (R. a. L. Menke, Proudfoot, Talbot, & Turner, 2018) réalisent un suivi de 15 sujets durant 2 années et rapportent une réduction progressive et étendue de la SG au niveau du gyrus précentral, du cortex cingulaire postérieur, du thalamus, du noyau caudé, du putamen, du pallidum ainsi que de l'hippocampe et de l'amygdale.

Bede et a. (2018) (Bede & Hardiman, 2018) ont aussi fait part de la poursuite de la réduction de SG dans la SLA en regard de l'insula, de l'hippocampe, du gyrus précentral et du cervelet. Cette étude avait l'avantage de mesurer également l'évolution de la SB et contrairement à l'évolution de la SG, Les altérations de SB restaient stables avec le temps. Les auteurs concluaient alors que les changements du volume de SG pourraient être un marqueur du suivi.

### **1.7.3. Epaisseur corticale**

#### **1.7.3.1. Données issues d'études transversales**

La mesure de l'épaisseur corticale est une autre technique d'évaluation des modifications de substance grise. Son intérêt résiderait dans le fait qu'elle serait plus sensible pour détecter les changements de petit volume. Comme pour la mesure du volume de SG, les études rapportent toutes une réduction de l'épaisseur corticale dans les régions motrices mais aussi prémotrices.

Verstraete et al. (2012) (Verstraete et al., 2012) ont étudié l'épaisseur corticale chez un groupe de 45 patients (y compris des SLA-DFT) et trouvent une réduction de celle-ci dans les gyri précentraux droit et gauche avec une corrélation entre la rapidité d'évolution de la maladie et l'épaisseur corticale du gyrus temporal inférieur droit. D'Ambrosio et al. (2014) (d'Ambrosio et al., 2014) rapportent un pattern de réduction de l'épaisseur corticale plus étendu comportant le cortex frontal (incluant les aires motrices), le cortex temporal et pariéto-occipital avec une corrélation entre la rapidité de la maladie et l'importance de l'atteinte temporelle. L'atteinte de l'épaisseur corticale de l'insula et du cortex cingulaire antérieur est aussi retrouvée par certains auteurs (Agosta et al., 2012; Thorns et al., 2013).

Par ailleurs, les quelques études à avoir étudié la topographie de la réduction de l'épaisseur corticale en fonction de l'absence ou de la présence de déficits cognitifs sont en faveur d'une réduction plus marquée chez les patients cognitivement altérés en regard du gyrus précentral, de l'insula, du cortex cingulaire et des régions temporales (Agosta et al., 2016; Schuster et al., 2014).

### **1.7.3.2. Données issues d'études longitudinales**

Quelques études ont été répertoriées dans ce domaine la plupart convergeant vers les mêmes résultats à savoir une progression de la réduction de l'épaisseur corticale dans les aires extramotrice. Les données concernant l'évolution de l'épaisseur corticale dans les aires prémotrices sont plus sujettes à controverse. Kwan et al. (2012) (Kwan, Meoded, Danielian, Wu, & Floeter, 2012) étudient l'évolution de l'épaisseur corticale chez 9 patients SLA sur une période moyenne de 1,2 ans et trouvent une progression de l'atteinte du gyrus précentral avec une corrélation entre le degré de l'atteinte neurologique et les changements de l'épaisseur corticale en regard du gyrus précentral. Schuster et al. (2014) (Schuster et al., 2014) explorent l'évolution de l'épaisseur corticale chez 77 sujets souffrant de maladie du motoneurone dont 51 sujets SLA avec une période de suivi de 7 à 10 mois. Les auteurs décrivent une baisse de l'épaisseur corticale avec le temps au niveau des lobes temporal et frontal droits, des lobes pariétal et occipital droits alors que l'atteinte du gyrus précentral initialement présente n'évolue pas. Walhout et al. (2015) (Walhout et al., 2015) rapportent la réduction de l'épaisseur corticale des régions parahippocampiques droites ainsi que du gyrus fusiforme lors du suivi de 39 patients SLA, réduction non présente à l'état de base. De même ces auteurs

n'objectivent pas de changement en regard du gyrus précentral lors du suivi et concluent que l'atteinte cérébrale dans la SLA concerne initialement les aires motrices mais qu'elle s'étend par la suite aux aires non motrices. De Albuquerque et al. (2017) (de Albuquerque et al., 2017) quant à eux ne voient aucun changement de l'épaisseur corticale après 8 mois d'évolution de la maladie alors qu'à l'état de base les patients présentaient une réduction d'épaisseur corticale dans les régions para centrales et temporales. Enfin, l'étude de Bede et al. (2018) (Bede & Hardiman, 2018) portant sur 32 sujets avec un suivi à 8 mois rapporte une réduction significative de l'épaisseur corticale lors du suivi concernant les régions motrices mais aussi précentrales, l'aire motrice supplémentaire et les lobes temporal et pariétal.



**II. REVUE DE LA LITTERATURE :**  
**COGNITIVE, EMOTIONAL AND PSYCHOLOGICAL**  
**MANIFESTATIONS IN AMYOTROPHIC LATERAL**  
**SCLEROSIS IN BASELINE AND OVER TIME**





# Cognitive, Emotional and Psychological Manifestations in Amyotrophic Lateral Sclerosis at Baseline and Overtime: A Review

Soumia Benbrika, Béatrice Desgranges\*, Francis Eustache and Fausto Viader

Neuropsychology and Imaging of Human Memory, Normandy University-PSL Research University-EPHE-INSERM U1077, Caen University Hospital, Caen, France

## OPEN ACCESS

### Edited by:

Francesca Trojsi,  
University of Campania Luigi Vanvitelli,  
Italy

### Reviewed by:

Judith Machts,  
Universitätsklinikum Magdeburg,  
Germany  
Johannes Prudlo,  
Rostock University Hospital, Germany

### \*Correspondence:

Béatrice Desgranges  
beatrice.desgranges@unicaen.fr

### Specialty section:

This article was submitted to  
Neurodegeneration,  
a section of the journal  
Frontiers in Neuroscience

**Received:** 28 March 2019

**Accepted:** 22 August 2019

**Published:** 10 September 2019

### Citation:

Benbrika S, Desgranges B,  
Eustache F and Viader F (2019)  
Cognitive, Emotional  
and Psychological Manifestations  
in Amyotrophic Lateral Sclerosis  
at Baseline and Overtime: A Review.  
*Front. Neurosci.* 13:951.  
doi: 10.3389/fnins.2019.00951

It is now well recognized that, in addition to motor impairment, amyotrophic lateral sclerosis (ALS) may cause extra-motor clinical signs and symptoms. These can include the alteration of certain cognitive functions, impaired social cognition, and changes in the perception and processing of emotions. Where these extra-motor manifestations occur in ALS, they usually do so from disease onset. In about 10% of cases, the cognitive and behavioral changes meet the diagnostic criteria for frontotemporal dementia. The timecourse of behavioral and cognitive involvement in ALS is unclear. Whereas longitudinal studies have failed to show cognitive decline over time, some cross-sectional studies have demonstrated poorer cognitive performances in the advanced stages of the disease. Neuroimaging studies show that in ALS, extra-motor signs and symptoms are associated with specific brain lesions, but little is known about how they change over time. Finally, patients with ALS appear less depressed than might be expected, given the prognosis. Moreover, many patients achieve satisfactory psychosocial adjustment throughout the course of the disease, regardless of their degree of motor disability. There are scant longitudinal data on extra-motor impairment in ALS, and to our knowledge, no systematic review on this subject has yet been published. Even so, a better understanding of patients' clinical trajectory is essential if they are to be provided with tailored care and given the best possible support. We therefore undertook to review the evidence for extra-motor changes and their time course in ALS, in both the cognitive, emotional and psychological domains, with a view to identifying mechanisms that may help these patients cope with their disease.

**Keywords:** amyotrophic lateral sclerosis, extra-motor manifestations, cognition, emotion, psychological adjustment, coping

## INTRODUCTION

Amyotrophic lateral sclerosis (ALS) is a neurodegenerative disease of upper and lower motor neurons. In all sporadic and most genetic cases, proteinaceous aggregates of TAR-DNA binding protein 43 (TDP43) are found in these upper and lower motor neurons, as well as in certain glial cells (Saber et al., 2015). The disease worsens relentlessly, and death occurs after a median

duration of 3 years after onset and 2 years after diagnosis (Couratier et al., 2016).

All patients experience extensive and progressive muscle paralysis that results in severe functional disability, but as many as 50% may also have extra-motor signs and symptoms, including cognitive impairment (Abrahams et al., 2000; Murphy J. M. et al., 2007; Murphy J. et al., 2007) mainly affecting executive functions, emotion processing and social cognition, and behavior.

Despite being given such a gloomy prognosis, not all patients display symptoms of depression. Indeed, depression rates remain low, considering the severity of the disease (Rabkin et al., 2016), and patients' quality of life (QoL) is not as impaired as might be expected (Roach et al., 2009; Lulé et al., 2012; Jakobsson Larsson et al., 2017). This relatively good psychosocial adjustment raises important questions about the coping strategies used by patients.

While we now have substantial knowledge about extra-motor signs of ALS at baseline, data on their clinical course remain scarce. The results of cross-sectional studies attempting to correlate disease duration and/or physical symptom severity with cognitive/psychological status suggest that, unlike motor impairment, cognitive performances are not always significantly worse in the late stages of the disease than they were in the early stages (Ringholz et al., 2005). These observations suggest that the mechanisms of psychological involvement do not simply come down to degenerative changes in the neurons of the brain. Furthermore, the fact that some studies have described patients as retaining a relatively satisfactory level of wellbeing, despite the continuous worsening of their physical condition, may seem a little surprising and deserves further consideration.

We therefore set out to review the cognitive, emotional and psychological impairments that can emerge at the beginning of the disease, and then to address the question of how they change throughout the course of the disease. We focused on ALS cases that do not meet the clinical criteria for dementia, as ALS-dementia syndromes raise different issues, and may not be as similar to ALS without dementia as is usually claimed (Lulé et al., 2018). Longitudinal studies are the most appropriate way of assessing how these impairments change, but they have several drawbacks. First, the follow-up periods are often short, and a large proportion of patients are liable to drop out, owing to the rapid progression of ALS, making it difficult to detect significant changes in extra-motor signs and symptoms over time. Second, it is difficult to find a suitable control group that accurately matches the patient sample. Third and last, the tools used to assess cognitive functioning have to be carefully chosen in order to be both adequate and usable at all stages of the disease—even the most advanced—, in order to accommodate the motor impairments that invariably interfere with testing procedures.

To fulfill the objectives of our work, we conducted a bibliographical search on PUBMED prior to the 1st October 2018 with the following keywords: Cognition, emotion, psychological adjustment, neuroimaging, longitudinal, AND ALS. We retained the articles that met our keywords, and that were written in English or in French. 190 articles were finally included in our study.

## COGNITIVE, EMOTIONAL, AND BEHAVIORAL CHANGES IN ALS

### Cognition in ALS (Table 1)

#### Risk Factors for Developing Cognitive Deficits

Female sex, older age at onset, and low education level seem to increase the risk of cognitive impairment (Irwin et al., 2007; Montuschi et al., 2015; Flaherty et al., 2017). The presence of a *C9orf72* gene mutation is associated with more severe cognitive deficits, even in non-demented patients (Byrne et al., 2012; Montuschi et al., 2015). There are still conflicting data about the potential positive correlation between bulbar symptoms and cognitive decline, with some studies supporting this correlation (Giordana et al., 2011; Gordon et al., 2011; Strutt et al., 2012) while others don't (Sterling et al., 2010; Zalonis et al., 2012).

The presence of depressive symptoms also seems to exacerbate the executive deficit in patients, with a negative correlation between scores on depression scales and those on cognitive tests (Wei et al., 2016; Carelli et al., 2018). These findings are not surprising, given the negative impact that depression is known to have on cognitive functions, in terms of attention and memory (Bortolato et al., 2016).

#### Baseline

##### Frequency and profile

Cognitive impairment occurs in 30–50% of patients with ALS, depending on the study and the neuropsychological tools used to assess cognitive functions (Giordana et al., 2011; Zago et al., 2011; Byrne et al., 2012; Kasper et al., 2015; Beeldman et al., 2016; Murphy et al., 2016). The cognitive deficit profile includes impairment of executive functions, verbal fluency, language, social cognition and verbal memory (Phukan et al., 2012; Beeldman et al., 2016). In 6–14% of patients, the cognitive impairment meets the criteria for a behavioral variant of frontotemporal dementia (FTD) (Consonni et al., 2013; Montuschi et al., 2015; Murphy et al., 2016). In the study by Ringholz et al. (2005), 51% of patients were cognitively impaired, compared with 5% of controls, and 14% met the diagnostic criteria for FTD. A cluster analysis indicated four patient subgroups: 49% with intact cognition, 32% with mild cognitive impairment, 13% with moderate impairment, and 6% with severe impairment.

Executive alterations affect verbal fluency, attention monitoring, switching, working memory, cognitive flexibility and mental control, and reasoning and coordinating rules (Phukan et al., 2012; Beeldman et al., 2016). Other executive functions are also impaired, such as initiation and shifting (Kasper et al., 2015). A study by Palmieri et al. (2015) found that female patients with ALS were twice as likely as males to have dysexecutive dysfunction—an intriguing finding that is not clearly explained to date.

Cognitive alterations observed in ALS also include language impairments (Iwasaki et al., 1990; Raaphorst et al., 2010; Giordana et al., 2011). According to Woolley and Rush (2017), language may be altered in 30–40% of patients without dementia, regardless of executive dysfunction, dysarthria or respiratory

**TABLE 1** | Cognition in ALS.

Authors/Years	Number of patients	Type of study	Outcomes measure	Main findings
Abdulla et al., 2014	58 pts / 29 NC	CS	Neuropsychological assessment Brain MRI	Global cognitive dysfunction on executive and verbal memory tests. Smaller right hippocampal volume in pts; left hippocampal volume correlates with verbal episodic memory
Abrahams et al., 2000	2 pts / 25 NC	CS	Verbal fluency Working memory	Verbal fluency impairments result from deficits in the central executive component of working memory
Abrahams et al., 2005	20 pts / 18 NC	LS : BL, 6 mo	Executive, memory, language, visuospatial functions, behavior, and emotion	Verbal fluency remains stable whereas other language abilities decreased overtime
Bock et al., 2017	49 pts	LS : BL, 7 mo	cognitive-behavioral assessment: ALS-CBS	No cognitive change whereas patients develop bi overtime
Braber, 2016	100 pts / 50 NC	LS : BL, 3 mo	Behavioral and cognitive evaluation Genetic testing	No changes over time. <i>C9orf72</i> repeat expansion has no influence on cognition
Burke et al., 2015	33 pts / 33 CG	CS	CG burden. Cognitive-behavioral profile of pts	Ci and bi (apathy and disinhibition) predict high level of CG burden
Burkhardt et al., 2017	24 pts : 21 : NC	LS : BL, 6 mo, 12-18 mo	Cognitive assessment with the ECAS and FAB	No significant alteration overtime in cognition and behavior
Byrne et al., 2012	191 pts	CS	Clinical, cognitive, behavioral, and survival data 3T high resolution MRI Screening for <i>C9orf72</i> mutation.	Mutated ALS-pts have lower age of disease onset, more often family history of FTD, more comorbid FTD, distinct pattern of non-motor cortex changes on MRI and shorter survival
Carelli et al., 2018	168 pts	CS	FAB, MoCA, ECAS BDI, STAI	Depression correlates negatively with ECAS and specially with executive functions
Consonni et al., 2013	23 pts / 39 NC	CS	Standard neuropsychological battery FBI	30%: executive ci, naming and short-term memory deficits; 20%: disorganization and mental rigidity 13%: comorbid dementia.
Dary-Auriol et al., 1997	26 pts / 26 NC	CS	Global cognition, memory, language, executive functions, MADRS	Global but subtle cognitive impairment of all neuropsychological tests with no specific profile
Elamin et al., 2011	139 pts	CS	Executive function, memory, language, visuospatial function	Executive dysfunction and comorbid FTD associated to shorter survival
Elamin et al., 2013	186: BL / 96: 2 assessments / 46: 3 assessments	LS :	Cognitive assessment	Cognitive function declines faster in patients cognitively impaired at BL.
Flaherty et al., 2017	161 pts	CS	Cognitive-behavioral profile × site of onset and gender relative to emerging FTD	Bulbar pts : worse letter fluency; Bulbar females : worse category fluency; females with low oestrogen levels: worse letter fluency
Gillingham et al., 2017	20 pts / 36 NC	CS	ALS-CFB	Executive dysfunction
Gordon et al., 2011	131 pts	Cross-sectional	Spectrum and clinical associations of ci impairment in ALS Effect of ci on survival	40% ci, 10%FTD Impaired patients: less education, more likely to have bulbar onset. Severe cognitive impairment predicts shorter survival
Govaarts et al., 2016	110 pts	CS	Behavioral and cognitive evaluation	Frontal syndrome correlates negatively to survival
Hervieu-Bègue et al., 2016	15 pts	CS	Semantic memory	60% of pts have semantic memory impairment
Hu et al., 2013	37 pts / 33 NC	CS	ALS-BCA and other neuropsychological tests	Shorter survival associated to dementia and behavioral impairment
Iwasaki et al., 1990	22 pts / 18 NNMC / 17 NC	CS	MMSE; immediate and delayed memory tests	Pts perform lower than NNMC and NC at MMSE and memory tasks. MMSE and memory correlates negatively to upper limb function
Kammaing et al., 2016	20 ALS pts / 15 ALS-FTD / 27 PNFA / 23 NC	CS	Syntax comprehension : Test for Reception of Grammar Brain volume by MRI-VBM	Syntactic comprehension impaired in 25% of ALS, 92.9% of FTD-ALS, and 81.5% of PNFA Impairment correlates with left peri-insular atrophy
Kasper et al., 2015	98 pts / 70 NC	CS	Executive cognitive, Executive behavior	70% of ci pts have executive dysfunction (initiation and shifting). Dominant bi is apathy
Kasper et al., 2016	93 pts : 73 NC	LS : BL and at three time every 3-6 mo	Executive functioning	No significant decline
Leslie et al., 2015	17 pts / 19 ALS-FTD, 22 SD / 26 NC	CS	Assessment of semantic deficits Brain volume by MRI-VBM	Significant semantic deficits in ALS and ALS-FTD compared to controls. Severity of semantic deficits varies across clinical phenotypes. Anterior temporal lobe atrophy correlates with semantic deficits

(Continued)

TABLE 1 | Continued

Authors/Years	Number of patients	Type of study	Outcomes measure	Main findings
Kilani et al., 2004	18 pts : 19 NC	LS : BL, 6 and 12 mo	Cognitive function	Executive alteration at baseline does not worsen at follow-up
Machts et al., 2018	31 pts and 29 NC	CS	Brain MRI	Reduction of left and right hippocampal volumes in patients' <i>cornu ammonis</i> field 1 (CA1)
Montuschi et al., 2015	207 pts / 127 NC	CS	Comprehensive neuropsychological assessment	49.7% cognitively normal, 12.6% ALS with FTD, 19.7% ALS-executive ci, 5.5% ALS-non executive ci, 16% ALS-bi and 6% non-classifiable ci. ALS-FTD older, lower educational level and shorter survival
Murphy J. M. et al., 2007	23 pts	CS	Neuropsychological, neurobehavioral assessment	No impairment: 11 pts; behavioral changes: 4; FTD: 5; other :3 (Alzheimer : 1)
Murphy et al., 2016	274 pts	CS	Neuropsychological and neurobehavioral assessment : ALS-CBS	54.2% ci, 14.1% bi and 6.5% FTD
Palmieri et al., 2015	260 pts / 134 NC	CS	Executive function, memory and language.	29% pts have executive ci and 18% non-executive ci; Females have 2-fold risk to have executive ci
Olney et al., 2005	81 pts	CS	Survival predictors	Younger age, limb onset and absence of comorbid FTD predicted higher survival
Phukan et al., 2012	160 pts / 110 NC	CS	Comprehensive neuropsychological battery	46% no ci; 14% FTD; 21% executive ci; 14% non-executive ci
Poletti et al., 2018	164 BL / 48 at 6 mo / 18 at 12 mo / 5 at 18 mo	LS : BL, 6 mo, 12 mo, 24 mo	Cognitive and behavioral examination : ECAS	No behavioral or cognitive worsening
Raaphorst et al., 2015	26 pts / 21 NC	CS	Neuropsychological assessment Brain MRI	Prose memory impairment correlates to hippocampal volume
Rabkin et al., 2016	247 pts	CS	Cognition-behavior : CBS Psychological : PHQ	40 % ci, 9% bi, 18% ci and bi, 12 % Major or minor depression; 12% Bi associated with depression
Ringholz et al., 2005	279 pts / 129 NC	CS	Neuropsychological testing	49% intact; 32% mild ci, 13% moderate ci, 6% severe ci, 15% FTD
Roberts-South et al., 2012	16 pts / 12 NC	LS : BL, 6-12-18-24 mo	Language testing with standardized tests and analysis of productivity and content	No alteration at standardized tests. Impairment of discourse content. Alteration of performances overtime
Robinson et al., 2006	19 pts / 8 CG	LS : BL, 6 mo	Neuropsychological assessment	No change overtime even if some patients develop abnormalities
Schreiber et al., 2005	52 pts	LS : BL and each 4 months until 18 mo	Executive functions, memory and attentional control.	No decline on follow-up
Stojkovic et al., 2016	58 pts	LS : BL and yearly	Executive function and correlation to survival	49.5 % executive ci and BL executive status might predict survival
Strong et al., 1999	13 pts	CS	Neuropsychological, language and speech testing	Mild impairment in several domains especially when bulbar onset
Strutt et al., 2012	44 pts	CS	Comprehensive pulmonary (vital capacity) and neuropsychological assessments	More respiratory-impairment when clinically significant impairments in frontal-lobe-mediated behaviors. Greater executive functioning deficits in patients with bulbar versus limb onset
Xu et al., 2017	108 pts / 60 NMC	CS	ACE-III, FAB, ECAS, ALS-FTD-Q, MiND-B	14 to 30% ci on ALS and 3.3 to 11.7 % on NMC. 32 % bi on ALS and 39 % on NMC. Ci and bi influence prognosis
Wei et al., 2016	91 pts	CS	Neuropsychiatric symptoms and cognition: NPI, ACE-R, FAB	Depression 59%, anxiety 41%, lability 26%. NPI correlates with ACE-R but not with FAB
Woolley et al., 2018	294 BL / 134 at follow up	LS : BL, 5-18 mo	Cognitive and behavioral changes	Worsening of behavior but not cognition
Zaloni et al., 2012	48 pts / 47 NC	CS	Executive function: TMT, SNST, WAIS, WCST	Pts worse than NC on TMT, SNST and WAIS Similarities. No difference between bulbar and spinal onset pts

ALS, Amyotrophic Lateral Sclerosis; ACE, Addenbrooke's Cognitive Examination; ALS-BCA, ALS Brief Cognitive Assessment; ALS-CBS, ALS Cognitive Behavioral Screen; ALS-CFB, ALS-Computerized Frontal Battery; ALS-FTD, ALS-Frontotemporal Dementia; ALS-FTD-Q, ALS-Frontotemporal Dementia Questionnaire; BDI, Beck's Depression Inventory; Bi, Behavioral Impairment; BL, Baseline; Ci, Cognitive Impairment; CG, Caregiver; Cibi, Cognitive and Behavioral Impairment; CS, Cross-Sectional Study; ECAS, Edinburgh Cognitive and Behavioral ALS Screen; FAB, Frontal Assessment Battery; FTD, Frontotemporal Dementia; LS, Longitudinal Study; MADRS, Montgomery-Asberg Depression Rating Scale; MiND-B, Motor Neuron Disease Behavioral instrument; MMSE, Mini Mental State Examination; MRI, Magnetic Resonance Imaging; NC, Normal Controls; NMC, Controls With Neuromuscular Disease, NNMC, Non Neurological Medical Controls; NPI, Neuropsychiatric Inventory; PHQ, Patient Health Questionnaire; PNFA, Progressive Nonfluent Aphasia; Pt, Patient; SD, Semantic Dementia; STAI, State-Trait Anxiety Inventory; SNST, Stroop Neuropsychological Screening Test; TMT, Trail Making Test; VBM, Voxel-Based Morphometry; WAIS, Similarities Subtest of The Wechsler Adult Intelligence Scale.

failure. Linguistic impairments may include deficits in syntactic processing, verb naming and action verb processing, semantic and verbal paraphasias, and syntactic comprehension deficits. Kamminga et al. (2016) found that syntactic comprehension was defective in 25% of patients with ALS without dementia. Leslie et al. (2015) observed semantic deficits in 35% of not demented ALS patients, and Hervieu-Bègue et al. (2016) in as many as 60% of such patients. Woolley and Rush (2017) suggested that language alterations observed in ALS reflect the fact that ALS and nonfluent/agrammatic primary progressive aphasia lie on a pathogenesis continuum.

Memory may also be altered to some extent in ALS (Dary-Auriol et al., 1997; Abrahams et al., 2000; Neary et al., 2000; Ringholz et al., 2005), but the nature of this impairment is subject to debate. It has been suggested that defective memory is mainly the consequence of executive dysfunction, especially since memory deficits very rarely occur in isolation in ALS (Strong, 2017). There is, however, some evidence in favor of hippocampal involvement. Abdulla et al. (2014) found reduced hippocampal volume in a series of patients with ALS relative to controls, and Machts et al. (2018) showed that this reduction mostly affects the anterior part, including the CA1 field—a critical structure for episodic memory. Furthermore, Raaphorst et al. (2015) found that immediate and delayed story recall scores were below normal in 23% of patients with ALS, and these performances were correlated with hippocampal gray-matter volume. Further studies are needed to try to determine the real status of memory in ALS.

The Strong (2017) revised diagnostic criteria of ALS-FTSD classify ALS into several categories according to the type and severity of neuropsychological impairments: pure ALS (no impairment), ALS*ci* (cognitive impairment), ALS*bi* (behavioral impairment), ALS*cbi* (cognitive and behavioral impairment), all three without dementia, and ALS-FTD. According to those criteria, the diagnosis of ALS-*ci* requires either executive dysfunction or language impairment or both, and the diagnosis of ALS-*bi* requires either apathy or two of the Rascovsky criteria for FTD.

### Over Time

Most longitudinal studies of cognitive changes in patients with ALS have a follow-up period of 6 months. A number of authors have reported an absence of decline in cognitive functions during the course of the disease (Kilani et al., 2004; Schreiber et al., 2005; Braber, 2016; Kasper et al., 2016; Burkhardt et al., 2017; Poletti et al., 2018; Woolley et al., 2018). Although patients may initially have lower performances than controls, their deficits remain stable over time. It has been argued, however, that unlike normal controls, patients with ALS do not display a *practice effect* in repeated assessments with the Edinburgh Cognitive and Behavioural ALS Screen (ECAS) battery, which has been interpreted as evidence of a *pre-symptomatic* cognitive decline (Burkhardt et al., 2017). Abrahams et al. (2005) found that while most cognitive scores remained stable over time (including written and spoken verbal fluency) patients with ALS performed a single word retrieval test increasingly slowly whereas controls performed it faster. Furthermore, the caregivers of patients report

increasing cognitive dysfunction in daily life over time, unlike controls' partners. Robinson et al. (2006) found that cognitive changes occurred in 36% of patients with ALS over a 6-month period. Cognitive status seems to have a heterogeneous outcome in ALS. Behavioral symptoms may appear in patients with stable cognitive performances (Bock et al., 2017). The presence of even mild cognitive or behavioral impairment (as defined by the 2017 Strong criteria) at baseline seems to be a significant risk factor for the later appearance of a full-blown frontotemporal syndrome (Elamin et al., 2013). The choice of the neuropsychological tests used to assess cognitive status is of primary importance, as Roberts-South et al. (2012) suggested in their longitudinal study of discourse changes in a group of patients with ALS compared with healthy participants over 24 months. Subtle cognitive language deficits affecting discourse (content rather than productivity) were found to emerge early in ALS and worsen as the disease progressed. The authors concluded that language deficits are more thoroughly detected by the discourse analysis method than by standard language tasks. Gillingham et al. (2017) assessed patients with ALS at baseline and 9 months later using both standardized non-specific cognitive tests and the ALS-Computerized Frontal Battery (ALS-CFB), which was specifically designed for patients with ALS. While the basic cognitive tests failed to reveal any change over time, the ALS-CFB showed a significant decrease in cognitive performances in patients compared with controls (e.g., for verbal fluency). Finally, patients with bulbar onset seem to exhibit a progressive decline in cognitive functions (Strong et al., 1999).

It is therefore difficult to give a simple answer to the question “do cognitive functions decline over time in ALS?” owing to the heterogeneity of the patients and the difficulty of differentiating genuine cognitive deficits from the consequences of the steadily worsening motor impairment. A tentative, preliminary answer could be that when ALS is associated with a cognitive impairment at baseline, this impairment is likely to progress, and when dementia is present at diagnosis, decline is faster (Woolley and Katz, 2008). Normal cognition at baseline was associated with tendency to remain cognitively intact overtime (Elamin et al., 2013).

### Consequences for Patients and Caregivers

Cognitive impairment in ALS is associated with a more rapid progression of the disease and a poorer prognosis, with reduced survival (Elamin et al., 2011; Giordana et al., 2011; Gordon et al., 2011; Hu et al., 2013; Xu et al., 2017). Stojkovic et al. (2016) found that the death risk was increased threefold by the presence of executive dysfunction in ALS. Poorer survival could be explained by patients' difficulty weighing up the benefits of non-invasive ventilation (Govaarts et al., 2016), or their reduced compliance in the use of medical devices (Olney et al., 2005). The correlation between the severity of bulbar symptoms and the cognitive deficit may also influence survival figures (Olney et al., 2005). Elamin et al. (2013) evaluated the clinical impact of cognitive deficit in patients with ALS in a longitudinal study. Executive impairment at the initial consultation was associated with significantly higher rates of attrition due to disability or death, and faster rates of motor functional decline, particularly

bulbar function. QoL in patients has been found to be worse in the case of cognitive impairment (Hu et al., 2013). Caregivers are the pillars of patient care. They may be the spouse, children, brothers or sisters. It is cognitive and behavioral impairment, rather than the patients' physical disability, that increases caregivers' burden and anxiety (Rabkin et al., 2009; Burke et al., 2015). This underscores the importance of screening patients with ALS for cognitive dysfunction, in order to predict disease progression and provide more adequate care.

### Neuroimaging Correlates of Cognitive Deficits

Anatomical brain changes are more pronounced in patients with ALS who exhibit cognitive impairment than in those who do not. Gray matter volume in the frontal and temporal lobes is reduced when cognitive impairment is present (Abe et al., 1997; Giordana et al., 2011; Mioshi et al., 2013), as is that of the cerebellar cortex and basal ganglia (Christidi et al., 2018). Reduced cortical thickness is observed in the bilateral precentral gyrus, insular and cingulate cortices, and frontotemporal regions in the case of cognitive deficit (Schuster et al., 2014a; Agosta et al., 2016). Left peri-insular atrophy was found to correlate with scores on a syntactic comprehension task (Kammaing et al., 2016). There are greater white-matter changes in the corticospinal and corpus callosum tracts when cognitive functions are altered (Sarro et al., 2011), and these extend to extra-motor tracts, particularly within the frontal lobes and associative areas including the cingulum and the inferior longitudinal, inferior fronto-occipital, and uncinata fasciculi (Sarro et al., 2011; Kasper et al., 2014; Christidi et al., 2018). Verbal learning and memory test scores are correlated with white-matter values in the fornix (Sarro et al., 2011). Cerebral regional metabolism has been repeatedly studied with fluorodeoxyglucose positron emission tomography (18FDG-PET) in patients both with and without cognitive dysfunction. One of the most recent studies shows that cognitively impaired (but not demented) patients with ALS have relative hypometabolism in the right cingulate and frontal cortex, and bilaterally in the prefrontal cortex, compared with patients with no cognitive impairment (Canosa et al., 2016). These patients also have relative hypermetabolism in parts of the midbrain and corticospinal tracts (Canosa et al., 2016). In a combined MRI and PET study in patients with ALS, Buhour et al. (2017) found gray-matter atrophy, predominantly in the temporal poles, and hypometabolism in the left superior medial cortex. Hypermetabolism was also found in parts of the temporal lobes and the cerebellum. A series of negative correlations between cognitive performance and regional cerebral metabolism in functionally relevant areas suggest that hypermetabolism is more likely to reflect deleterious processes such as neuro-inflammation rather than compensatory neuronal activity.

Longitudinal studies of anatomical cerebral changes in ALS with cognitive modifications remain rare, for the same reasons as those dealing with purely clinical aspects of the disease. Floeter et al. (2016) assessed brain volume changes in patients who were either sporadic or carriers of the genetic mutation C9orf72 (C9+), which is often associated with FTD or cognitive impairment. These authors found that over a 6-month period, ventricular volume increased in C9+

versus sporadic cases, suggesting that subcortical involvement influences cognitive performances in this particular group of patients. Other microstructural changes over time in ALS have been documented. A significant decline in the cortical thickness of frontal, temporal and parietal regions is observed over time, whereas the reduced cortical thickness of the precentral gyrus at the beginning of the disease remains stable (Verstraete et al., 2012; Schuster et al., 2014b). Menke et al. (2018) assessed brain changes in patients with ALS over 2 years and reported widespread changes in both white and gray matter in the cingulate gyrus, thalami, caudate nuclei, pallidum, hippocampi and parahippocampal gyri, and insula. These results indicate that over time, cerebral changes extend into extra-motor areas, but it remains difficult to draw a link between these changes and clinical cognitive implications.

## Changes in Emotion Perception and Social Cognition (Table 2)

### Baseline

#### Perception of emotions

A number of studies have shown that emotion perception is impaired in ALS (Lulé et al., 2005; Zimmerman et al., 2007; Palmieri et al., 2010; Girardi et al., 2011), with patients exhibiting deficits in emotion recognition (facial or prosodic) and emotional valence attribution, and decreased excitability when emotional material is presented. By contrast, Cavallo et al. (2011) and Papps et al. (2005) found no deterioration in either facial emotional recognition or judgments of emotional valence. Clinical features such as type of onset and disease severity may explain the heterogeneity of patients' emotional deficit profiles, as suggested by Sedda (2014). Oh et al. (2016) confirmed the presence of facial emotion recognition deficits in ALS. Bora (2017) carried out a meta-analysis of 15 studies of emotion recognition in ALS and concluded that ALS is associated with significant impairments in facial emotion recognition, especially for disgust and surprise.

Patients' processing of their own emotions (alexithymia) also seems to be altered, although there have been very few studies so far in this area. Roy-Bellina et al. (2008) reported that patients with ALS are more often alexithymic than controls. Benbrika et al. (2018) assessed a group of patients with ALS and a matched control group on the three dimensions of alexithymia: Difficulty Identifying Feelings, Difficulty Describing Feelings, and Externally-Oriented Thinking. Patients were more often alexithymic than controls and had a higher level of alexithymia, especially on the Difficulty Identifying Feelings dimension, suggesting that they have difficulty with the first stage of own emotion processing, namely recognizing one's own emotions.

#### Social cognition

Social cognition is a set of cognitive processes used to encode, decode, store, retrieve and use information about people in social relationships. It has several dimensions, such as theory of mind (ToM), empathy, and moral reasoning. ToM refers to the ability to infer the mental and emotional states (i.e., beliefs, preferences and intentions) of oneself and others, and contributes to the understanding of other people's behavior. It can be divided into

**TABLE 2** | Social cognition and emotion perception in ALS.

Authors/year	Pts/NC	Outcome measures	Main findings
Andrews et al., 2017b	33 pts / 22 NC	CS Emotion processing multimodal tasks (facial affect and voice prosody) Executive, mood and functional tests	Difficulties in recognizing emotions both in faces and voices
Benbrika et al., 2018	28 pts / 30 NC	CS 20-item Toronto Alexithymia Scale Correlation / gray matter volume	Pts > NC. Alexithymia correlated with prefrontal cortex, right temporal pole and parahippocampal gyri
Burke et al., 2016	106 pts/50 NC	CS RME and executive function in bulbar vs. spinal-onset ALS	Bulbar onset pts have more social cognition but not more executive impairment than spinal onset pts.
Carlier et al., 2015	23 pts / 23 NC	CS An original false-belief task and executive tasks 18F-FDG PET-scan examination	ToM impairment only partially linked to executive dysfunction. Correlated with metabolism of dorso-medial and dorsolateral prefrontal cortices, and SMA
Cavallo et al., 2011	15 pts / 21 NC	CS Social cognition (private vs. social intentions)	Impaired comprehension of social context
Gibbons et al., 2007	16 pts / 16 NC	CS ToM and executive function	Abnormalities of social cognition linked to executive function
Gillingham et al., 2017	20 pts / 36 NC at baseline 11 pts / 20 NC after 9 months	LS ALS- Computerised Frontal Battery	Impairment in social cognition, initiation of behavior, executive processing and response suppression. Decline in executive processing over time
Girardi et al., 2011	19 pts/20 NC	CS Behavior (FSBS) Social cognition (modified IGT) Gaze, RME, emotion recognition	Increased apathy. Different profile from NC. Impaired emotion recognition
Lulé et al., 2005	12 pts / 18 NC	CS Judgment of pictures from the IAPS	Pts more positive than NC
Meier et al., 2010	18 pts / 18 NC	CS Orbitomedial prefrontal tasks (Faux Pas, emotional prosody recognition, reversal of behavior in response to changes in reward, decision making and Neuropsychiatric Inventory Dorsolateral prefrontal tasks (verbal and written fluency and planning)	Dissociations involving either one or two or both of the orbito-frontal or dorsolateral prefrontal regions. Variability and heterogeneity of cognitive involvement in ALS
Oh et al., 2016	24 pts / 24 NC	CS K-MMSE, BDI, FAB Perception of emotional expression	Pts < NC
Palmieri et al., 2010	9 pts / 10 NC	CS Two fMRI emotional attribution and memory tasks	Activation increased in the left hemisphere and reduced in the right one in both tasks
Papps et al., 2005	19 pts / 20 NC	CS Facial expression recognition, Social judgement rating of faces, Memory for emotional words.	No enhanced recognition memory for emotional vs. neutral words
Roy-Bellina et al., 2008	14 pts / 9 NC	CS 20-item Toronto Alexithymia Scale	Pts > NC
Trojsi et al., 2016	22 pts / 15 NC	CS ToM: Emotion Attribution Task, Advanced Test of ToM, Eyes Task Executive, verbal comprehension, visuospatial tasks, behavior, and QoL	Impairment of both affective and cognitive ToM that impacts the "Mental Health" component of QoL
Trojsi et al., 2017	21 pts / 15 NC at baseline and after 6 months	LS Affective and cognitive ToM and global neuropsychological assessment, Resting state MRI study	No impairment at baseline. At 6 months, impairment of both affective and cognitive ToM in bulbar onset pts, and of the cognitive subcomponent alone in spinal onset pts. Various changes in RSN connectivity.
van der Hulst et al., 2015	33 pts / 26 NC	CS Social cognition (Cognitive-Affective Judgement of Preference Test), Measures of empathy and awareness	Affective and ToM deficit, poor empathy and self-awareness of their difficulties
Watermeyer et al., 2015	55 pts / 49 NC	CS Social cognition, executive functions, mood, behavior and personality	Social cognition impairment mainly predicted by executive dysfunction
Zimmerman et al., 2007	13 bulbar pts / 12 NC	CS Facial emotional and prosodic recognition task	Pts < NC

IGT, Iowa Gambling Task; fMRI, Functional MRI; FDG, Fluorodeoxyglucose; PET, Positron Emission Tomography; ToM, Theory of Mind; FSBS, Frontal Systems Behavior Scale; RME, Reading the Mind in The Eyes; K-MMSE, Korean Version of the Mini Mental State Examination; QoL, Quality of Life; RSN, Resting-State Network; SMA, Supplementary Motor Area. For more please refer to **Table 1**.

cognitive and affective ToM. Studies of ToM abilities in ALS have sometimes yielded conflicting results, owing to the heterogeneity of the tasks used and the patients' cognitive status, or the presence of depressive symptoms.

Early studies in this domain attested to a deficit in ToM, showing that patients with ALS perform more poorly than healthy individuals on the faux pas task (task assessing

cognitive ToM through stories featuring appropriate and inappropriate social behavior), story comprehension task (strip stories presented to participants who have to choose the most appropriate picture) and decision making task (task evaluating decision making abilities under ambiguity in a card game) (Gibbons et al., 2007; Meier et al., 2010; Cavallo et al., 2011; Girardi et al., 2011).

More recently, van der Hulst et al. (2015) investigated whether the ToM deficit described in ALS could be further delineated as one of either affective or cognitive ToM, and explored the relationship between this social cognition deficit and the behavioral manifestations of empathy and self-awareness. Patients were evaluated on a neuropsychological battery that included a cognitive-affective judgment of preference test, a questionnaire to evaluate their self-awareness, and the Neuropsychiatric Inventory-Questionnaire (NPI-Q) to pick up any behavioral changes. The authors found deficits in both cognitive and affective ToM (affective + cognitive ToM deficit in 36% of patients, affective ToM deficit in 12%, and cognitive ToM deficit in 3%). Patients with a ToM deficit were more likely to display behavioral changes such as apathy, lack of empathy, and low self-awareness. When Carluer et al. (2015) compared 23 non-demented patients with controls matched for age, sex and educational level on cognitive ToM, by administering a false-belief task, they found a cognitive ToM deficit in patients with impaired executive functions. Trojsi et al. (2016) assessed ToM in patients with ALS using a comprehensive battery of specific tasks: the Advanced Task of ToM (ATM), in which participants listen to stories and then have to explain the protagonists' actions; the Emotional Attribution Task (EAT), in which participants have to identify the emotions experienced by the protagonists in a story; and the Reading the Mind in the Eyes task (Eyes test or RME). Patients also underwent a cognitive battery and a QoL assessment. Patients scored lower than controls on the EAT but not on the ATM, and EAT and RME correlated positively with the education, prose memory and mental health items of the QoL questionnaire. Patients were not very cognitively impaired. By contrast, Andrews et al. (2017b) reported impaired complex facial and prosodic emotion recognition, but intact simple facial affect recognition, in a group of non-demented patients with ALS. Finally, Woolley and Rush (2017) showed that the performances of patients without dementia may be impaired on tasks of complex facial affect recognition or affective prosody recognition, and may have difficulty interpreting the gaze direction of others.

To summarize findings on social cognition in ALS, even though results are quite divergent, affective ToM seems to be systematically affected, whereas scores on cognitive ToM seem to be underpinned by patients' cognitive profile. Studies including patients with severe cognitive impairment have reported cognitive ToM deficits (Carluer et al., 2015), whereas those among patients with only mild or moderate cognitive impairment point to preserved cognitive ToM (Trojsi et al., 2016). This prompts the question of a link between social cognition and other cognitive processes.

#### **Interactions between cognitive status, social cognition, and emotion recognition**

Most studies investigating the pattern of interaction between social cognition impairment and other cognitive functions support the idea of an interaction between executive functions and cognitive ToM, with positive correlations between executive functions (verbal fluency, composite executive score, executive score of the Frontal System Behavior Scale, etc.) and ToM (decision making task, faux pas task, etc.) (Gibbons et al., 2007;

Meier et al., 2010; Watermeyer et al., 2015). In Carluer et al. (2015) study, cognitive ToM scores were only partially associated with executive performances, notably shifting, inhibition, and the ability to manipulate items in working memory. This led the authors to propose that the ToM deficit observed in some cases of ALS is not simply the consequence of an executive function impairment. Nevertheless, as studies do not generally exclude patients who have only a mild cognitive impairment, it is still unclear whether any ToM deficit is associated with executive deficit in ALS or whether ToM *per se* is disturbed.

Results on the interaction between emotion recognition and affective ToM performances and cognitive abilities have been somewhat conflicting. In a subset of patients with bulbar ALS, Zimmerman et al. (2007), found that 62% of them had emotion recognition defects, with no correlation with cognitive symptoms. However, the cognitive assessment was done using the Mini-Mental State Examination (MMSE), which is not well suited to patients with ALS. When they calculated a composite executive score, Watermeyer et al. (2015) also found no correlation between cognitive performances and RME test scores. By contrast, Girardi et al. (2011) reported a negative correlation between RME performances and *z* scores for verbal fluency. Burke et al. (2016) compared the RME test performances of three groups of patients: "no cognitive impairment," "defect in only one cognitive domain," and "multi-executive deficits/cognitively impaired." The patients with no cognitive impairment performed better than those with a defect in only one cognitive domain, who in turn performed better than those in the third group. Finally, Andrews et al. (2017b) found that crossmodal (facial and prosodic integration) emotion recognition correlated with executive functions, whereas the separate modalities of emotion recognition did not. No specific cognitive function seems to be related to either affective ToM or emotion recognition, and as Trojsi et al. (2016) study suggests, the link between ToM performances and cognitive impairment may only concern the cognitive aspect of ToM.

#### **Over Time**

To our knowledge, only two studies have addressed changes in emotional and ToM abilities and their neural correlates in the course of ALS. Gillingham et al. (2017) assessed cognitive and emotional changes in patients with ALS at baseline and 9 months later using a specific cognitive and emotional battery (ALS-CFB) and other standardized cognitive tests, including cognitive first-order and cognitive and affective second-order ToM tasks. At baseline, patients showed a deficit in emotion perception for happy emotions, and scored significantly lower than controls on the first-order cognitive ToM task. At 9 months, in the emotion perception task, patients were better at recognizing angry faces than controls were, but there were no changes over time in ToM. Trojsi et al. (2017) assessed cognitive and affective ToM at baseline and 6 months later. At baseline, no ToM abnormalities were found in patients, whereas at follow up, patients with bulbar onset exhibited a decline in both affective and cognitive ToM, whereas those with limb onset only displayed impairment of cognitive ToM over time. This study also included an fMRI investigation, only at baseline, that will be discussed in the next section about neuroimaging.

This result is in line with the more extensive prefrontal hypometabolism observed in patients with bulbar versus limb onset by Cistaro et al. (2012).

### Neuroimaging Correlates of Emotional and Social Cognition Changes

Emotion recognition impairment is associated with alteration of white-matter integrity along the right inferior longitudinal fasciculus and inferior fronto-occipital fasciculus (Crespi et al., 2014). Defective emotional empathy attribution is correlated with reduced gray-matter density in the anterior cingulate cortex and right inferior frontal gyrus (Cerami et al., 2014). Palmieri et al. (2010) found a general increase in left-hemisphere activation and reduced right-hemisphere activation in patients when they were asked to attribute an emotional valence or remember an emotion. Aho-Özhan et al. (2016) assessed emotion recognition and its functional neural correlates in a group of patients with ALS and a matched control group. Patients recognized disgust and fear less accurately, and had lower activity in the hippocampus on both sides (brain regions involved in negative emotion processing) and more activity in the right inferior frontal gyrus.

Using a composite executive function score as a covariate, Carlier et al. (2015) found positive correlations between cognitive ToM performances and the metabolism of the bilateral superior frontal gyrus, bilateral middle frontal gyrus, and bilateral supplementary motor area. Buhour et al. (2017) sought to understand the metabolic dysfunction and its neurobehavioral consequences better by subjecting a sample of 37 patients with ALS to a comprehensive neuropsychological assessment and PET imaging. Significant negative correlations were found between metabolic activity within the left fusiform gyrus and performance on a false-belief task.

Longitudinal studies are very few and far between. Lulé et al. (2007) assessed emotional valence attribution, arousal, association of movement, and brain functioning when emotional material was presented to patients with ALS and healthy controls at baseline and 6 months later. Patients had an increased brain response in the right supramarginal area and a reduced brain response in extrastriatal visual areas at both measurement points, compared with healthy controls. In the patient group, a reduced brain response in the anterior insula at follow up was correlated with subjective arousal. This reduced response was tentatively interpreted as indicating reduced arousal during the course of the disease at the neural and behavioral levels. The reduced activity in extrastriatal visual areas could be similarly interpreted. The increased brain response in the right supramarginal area could represent altered sensitivity to social-emotional cues.

In the aforementioned study of ToM, Trojsi et al. (2017) assessed, only at baseline, the resting state functional connectivity with fMRI in 21 ALS patients compared to a matched group control. Subjects also underwent affective and cognitive ToM tasks both at baseline and after 6 months. Compared to controls, ALS patients exhibited abnormalities (1) within the DMN (Default mode network) with decreased connectivity in anterior node and increased connectivity in posterior node, (2) within the right FPN (Fronto-parietal network) with decreased connectivity in the supramarginal gyri and (3) within the left FPN and SLN

(salient network) with decreased connectivity on the medial and dorsolateral prefrontal cortices. Positive correlations were found between affective ToM performances and functional connectivity of the posterior node of the DMN and the supramarginal gyri. ToM alterations were associated to decreased connectivity in the posterior cingulate cortex (PCC) and the occipital gyri of DMN. The authors suggest that these results support the hypothesis of the potential role of frontotemporoparietal network structures, such as the PCC and the supramarginal gyri in reasoning about the contents of another person's mind particularly in affective mentalizing and in empathetic face processing.

### Behavioral Changes (Table 3)

#### Baseline

##### *Frequency and typology*

Behavioral changes are increasingly being recognized as a common feature in ALS, and may be similar to those observed in FTD. They occur in 24–69% of patients with ALS (Murphy J. M. et al., 2007; Gibbons et al., 2008; Witgert et al., 2010; Lillo et al., 2011; Bock et al., 2016; Burke et al., 2017), 6–25% of whom meet the criteria for FTD (Murphy J. et al., 2007; Lillo et al., 2011; Bock et al., 2016; Burke et al., 2017). In some patients, they may appear as early features, even prior to the development of the motor symptoms (Mioshi et al., 2014).

Apathy seems to be the most common behavioral change (Grossman et al., 2007; Witgert et al., 2010; Lillo et al., 2011; Kasper et al., 2015). The most frequently encountered subtype of apathy in ALS is lack of initiation, that is, a lack of motivation to self-generate thoughts (Radakovic et al., 2017). Patients in the advanced stage may display aggressiveness and obsessiveness (Marconi et al., 2012). Disinhibition, impulsivity, lack of foresight and planning, distractibility, reduced concern for hygiene, irritability, increased self-centeredness and reduced concern for the feelings and needs of others, new unusual habits, loss of insight, and blunting of the primary emotions of happiness, sadness, fear and anger have also been reported (Gibbons et al., 2008; Giordana et al., 2011; Burke et al., 2017). Finally, changes such as spontaneity, disorganization, and mental rigidity have also been observed (Consonni et al., 2013). Insight on behavioral changes is altered in ALS-FTD, but not in ALS without dementia (Woolley et al., 2010).

##### *Implications for the disease course*

The presence of behavioral symptoms has practical implications, as it impacts the patients' psychological state (and that of their caregivers), with consequences for their QoL and indeed their prognosis.

Rabkin et al. (2016) showed that whereas cognitive status does not correlate with mood, patients with behavioral impairment report more depressive symptoms, greater hopelessness, negative mood, and more negative feedback from spouses or caregivers. Caga et al. (2018) found that apathy was associated with more depressive symptoms and a poorer QoL, especially for achievement in life and community connectedness. Aggressiveness and obsession in the advanced stages of the disease correlate with a high level of anxiety in both patients and caregivers (Marconi et al., 2012). Unglik et al. (2018) reported

**TABLE 3 |** Behavioral changes in ALS.

Authors/year	N	Type	Outcomes measures	Main findings
Andrews et al., 2017a	40 pts / 40CG and 27 NC & relatives	CS	Behavioral changes: CBI-R CG burden	Pts: disturbance on everyday skills, self-care, and sleep, mood and motivation. CG burden: pts' skills, motivation and memory
Bock et al., 2016	86 pts	CS	Cognitive-Behavioral Screen Patient QoL CG burden Disease stage	Cognitive impairment: 62%; Behavioral impairment: 37%; FTD: 5% Severity of deficits not associated with patient QoL; predicts higher CG burden. Self-reported QoL lower in pts with depressive symptoms and more advanced disease
Bock et al., 2017	49 pts BL & 7 mo	LS	Assessment of cognitive-behavioral function using the ALS-CBS	Cognitive status: no change over time; Pts initially classified as behaviorally normal show increased behavioral problems over time
Burke et al., 2017	317 pts / 66 NC	CS	Behavioral changes: BBI Cognitive assessment, Impact on survival	Behavioral changes: none, 57%; mild to moderate: 30%; severe (FTD) : 13% Behavioral changes predicted by social cognitive performances. No impact on survival
Caga et al., 2018	60 pts	Cs	Impact of apathy (AES) on QoL (PWI)	Apathy: 30 %. Pts with apathy have poorer overall QoL
Consonni et al., 2013	23 pts, 11 Lower MND, 39 NC	CS	Cognitive and behavioral assessment	Executive dysfunction: 30% of ALS pts disorganization and mental rigidity: 20% Dementia:13%. No correlation between cognitive and behavioral changes and clinical features
Crockford et al., 2018	161 pts, 80 NC	CS	Pts: ECAS; Disease stage : the King's Clinical Staging System CG behavioral interview	Behavioral impairment : 40% (firstly apathy). Higher number of behavioral features found across advancing stages.
Femiano et al., 2018	22 pts / 19 NC	CS	Apathy: AES, FrSBe, Global cognitive assessment, Brain imaging: DTI	No behavioral and cognitive impairment. Apathy inversely correlated to fractional anisotropy (FA) in several WM areas
Floeter et al., 2017	34 pts at BL, 6, 12, 18 mo	LS	Cognitive and behavioral manifestation in carriers of the mutation C9orf72: letter fluency and FBI-ALS	Symptomatic carriers decline at each evaluation on cognitive and behavioral functioning
Gibbons et al., 2008	16 pts	CS	The Manchester FTD Behavioral Interview of informants	Behavioral changes: 87%; FTD:8% Behavioral changes associated to bulbar palsy, but not to disease duration
Kasper et al., 2015	98 pts / 70 NC	CS	Executive cognitive, Executive behavior	70% of ci pts have executive dysfunction (initiation and shifting). Dominant bi is apathy
Grossman et al., 2007	45 pts	CS	FrSBe, Verbal fluency and DKEFS BDI	Changes in apathy scores. Apathy correlates with verbal fluency but not with depressive symptoms
Lillo et al., 2011	92 pts	CS	Self-report measures of motor function and mood CBI-R in 81 pts	Reduced motivation: 80 % (apathy in 41 %). Stereotypical and abnormal motor behaviors: 20 %; FTD: 11 %
Lillo et al., 2012	140 CG	CS	CG burden: Zarit Burden Interview CG mood: DASS, Pts behavioral changes: CBI-R	Behavioral changes in 10-40% of pts; Depression, anxiety in 20% of CG; high burden in 48% of CG; Strongest predictor of high CG burden = pts' abnormal behavior
Marconi et al., 2012	10 pts with tracheostomy and their CG	CS	Anxiety and depression with the HADS Personality of CG using the Big Five Questionnaire (BFQ)	A trend of aggression and high level of obsessiveness in ALS pts. High levels of anxiety in both pts and CG. Higher scores in the dimension of conscientiousness in CG
Mioishi et al., 2014	219 pts 20 pts at 6m	Co LS	MIND-B ALS-FRS	Neuropsychiatric symptoms appear before classic motor features. Not associated with survival. No significant change at 6 mo
Murphy J. M. et al., 2007	23 pts	CS	Neuropsychological and neurobehavioral assessment : ALS-CBS	No impairment: 11 pts; behavioral changes: 4; FTD: 5;other :3 (Alzheimer : 1)
Ohta et al., 2017	57 ALS, 5 ALS-FTD, 12 FTD, 35 NC	CS	Cognitive, behavioral, affective and activities of daily living assessment	FAB and MoCA useful to assess frontal cognitive impairments. ALS-FTD-Q useful to detect mild behavioral and affective disturbances.
Poletti et al., 2018	168 pts at BL 48 after 6 mo 18 after 12 mo 5 after 24 mo	LS	ECAS, FAB and MoCA BDI and STAI/Y	No cognitive deterioration across follow-ups. improvement of some ECAS scores over time due to possible practice effects. Apathy/Inertia = most common behavioral symptom, but no worsening over time.
Rabkin et al., 2016	247 pts	CS	Cognition-behavior : CBS Psychological : PHQ	40 % ci, 9% bi, 18% ci and bi, 12 % Major or minor depression; 12% Bi associated with depression
Radakovic et al., 2017	30 ALS pts / 29 NC	CS	Apathy subtypes with the self- and informant/carer-rated DAS, Cognition: ECAS Comprehensive neuropsychological battery	Increased Initiation apathy was the only significantly elevated subtype in ALS. Initiation apathy associated with verbal fluency deficit, and Emotional apathy, with emotional recognition deficits
Terada et al., 2011	24 pts	CS	Behavioral changes: the FrSBe, ALSFRS respiratory function, arterial blood gases	No correlation between FrSBe scores and ALSFRS, respiratory function, or arterial blood gases. Most frequent behavioral change: apathy

(Continued)

TABLE 3 | Continued

Authors/year	N	Type	Outcomes measures	Main findings
Tremolizzo et al., 2016	84 pts & CG	CS	Pts: ALS-CBS-ci and -bi, FAB and BDI CG: BDI and CGBI.	CG burden correlates with pts behavioral but not cognitive changes. CG Burden correlates to CG depression
Unglik et al., 2018	152 pts	CS	EPN-31 (emotional feeling); HADS, The Marin's apathy evaluation scale Cognitive assessment: ALS-CBS scale.	Apathy: 42 %; related to negative emotions and negatively correlated to cognitive functioning and survival
Witgert et al., 2010	225 pts	CS	FrSBe, Comprehensive neuropsychological evaluation	Changes in the total score: 24.4% (firstly apathy). Cognitively impaired pts have worse total and apathy scores. Behavioral changes in 16 % of cognitively intact pts
Woolley et al., 2010	17 ALS 4 ALS-FTD	CS	Behavioral changes: FrSBe Pts' awareness of their behavioral changes	Not demented ALS pts have normal insight compared to FTD-ALS pts who have behavioral changes and no insight
Woolley et al., 2011	24 pts; 24 NC	CS	Apathy Brain imaging: DTI	Apathy correlated to FA in right anterior cingulum; not correlated with disease duration or respiratory dysfunction
Woolley et al., 2018	294 at BL 134 at 12 mo	LS	ALS-CBS, Verbal Fluency Index, Controlled Oral Word Association Test and FBI-ALS	No cognitive decline over time; Behavioral change, with increased disinhibition among patients with abnormal BL behavioral scores; BL behavioral problems associated with advanced, rapidly progressive disease

AES, Apathy Evaluation Scale; ALS-FRS, ALS Functional Rating Scale; BBI, Beaumont Behavioral Inventory; CBI, Cambridge Behavioral Inventory; CGBI, Caregiver Burden Inventory; DAS, Dimensional Apathy Scale; DASS, Depression, Anxiety and Stress Scale; DKEFS, Delis-Kaplan Executive Functioning Scales; EPN-31, Positive and Negative Emotionality Scale; HADS, Hospital Anxiety and Depression Scale; MND, Motor Neuron Disease; MoCA, Montreal Cognitive Assessment; PWI, Personal Wellbeing Index; WM, White Matter. For more please refer to previous tables.

that both apathetic and nonapathetic patients reported anxious and depressive symptoms, and the only significant difference between the two groups was that apathetic and anxious patients experienced more negative emotions, including sadness, shame and anger, than anxious patients without apathy.

The strongest predictor of high caregiver burden is patients' abnormal behavior (e.g., apathy and disinhibition), rather than physical disability (Lillo et al., 2012; Watermeyer et al., 2015; Tremolizzo et al., 2016). The level of depressive and anxious symptoms in caregivers is also correlated with behavioral changes (Watermeyer et al., 2015; Tremolizzo et al., 2016). Caregiver burden is further influenced by patients' everyday skills, motivation and memory, mostly because poor motivation, memory dysfunction, and difficulty performing activities of daily living require more support in the shape of direct supervision, prompting, or hands-on care (Andrews et al., 2017b).

Survival in ALS is highly influenced by the presence or absence of apathy, with a median survival time of 21.7 months in the case of moderate-to-severe apathy, 46.9 months in the case of mild apathy, and 51.9 months when apathy is absent (Caga et al., 2018). Apathy correlates negatively with survival time (Unglik et al., 2018).

### Associated factors

Behavioral changes can occur either on their own or in the presence of a cognitive deficit (Murphy J. M. et al., 2007; Witgert et al., 2010). When cognitive impairment is present, behavioral symptoms seem to be greater (Witgert et al., 2010; Consonni et al., 2013). Apathy has been found to be associated with verbal fluency, leading some authors to suggest that apathy in ALS is underpinned by the medial prefrontal cortex (Grossman et al., 2007; Radakovic et al., 2017). Although Burke et al. (2017) found that social cognitive performances predicted behavioral changes, others have failed to do so (Terada et al., 2011).

Studies assessing relationships between behavioral changes and physical parameters have yielded somewhat conflicting results. Terada et al. (2011) found that apathy was correlated with the ALS condition *per se*, and not with the physical disability. Their population, however, consisted of only mildly disabled patients, who needed no assistance with activities of daily living, and all had normal blood gases. By contrast, in a larger sample of patients, with a wider range of physical impairments (although no details were given about their respiratory status), Ohta et al. (2017) did find a correlation between scores on the ALS-FTD Questionnaire and ALS Functional Rating Scale. Whereas the motor deficit may not directly impact behavior in mildly impaired patients, it is obviously mandatory to control for physical parameters, and first and foremost for blood gases, to avoid erroneously ascribing the consequences of hypercapnic encephalopathy to the cerebral neuronal involvement of ALS in the advanced stage.

Bock et al. (2017) found no association between bulbar or spinal onset and behavioral changes at baseline, whereas other authors (Gibbons et al., 2008; Crockford et al., 2018) have reported that bulbar palsy is associated with a higher rate of behavioral change.

### Over Time

The way behavioral symptoms change as the disease progresses is still a matter of debate.

Most cross-sectional studies have shown no correlation between the severity of behavioral changes and time elapsed between disease onset and the time of study, suggesting that there is no significant decline over time (Woolley et al., 2011; Bock et al., 2017; Femiano et al., 2018). Crockford et al. (2018) assessed behavior in a sample of 149 patients using the ECAS caregiver behavioral interview and examined whether behavior was related to disease stages according to King's Clinical Staging System (stage 1 from stage 4 depending on the number of affected

bodily regions). Almost 40% of patients were behaviorally impaired (most of them with apathy) and a higher number of behavioral features was found across advancing stages. This result suggests that, contrary to what had been reported previously, behavioral and cognitive impairments are more severe in more severe disease stages.

Similarly, most of the longitudinal studies support the idea that behavioral manifestations over time may either increase (Bock et al., 2017) or appear as the illness progresses, with the emergence of frustration tolerance, reduced insight, mental rigidity, and lack of interest (Bock et al., 2017; Woolley et al., 2018). The severity of these disturbances increases faster over time when dementia is present in patients with the C9+ mutation (Floeter et al., 2017). Poletti et al. (2018) found no change over time in the prevalence of behavioral changes as measured with the ECAS, but did find an increase in behavioral disturbances as measured with the Frontal Behavioral Inventory, which is possibly a more sensitive tool, as it quantifies patients' performances, whereas the ECAS only indicates whether or not there are changes.

### Neuroimaging Correlates

Most studies addressing the issue of the neural correlates of behavioral changes in ALS point to a significant correlation between apathy scores and prefrontal cortex atrophy, especially in the orbitofrontal and dorsolateral areas (Tsujimoto et al., 2011; Consonni et al., 2018), whereas disinhibition is negatively correlated with thickness of the right frontotemporal and cingulate cortices (Consonni et al., 2018).

Diffusion tensor imaging studies have shown a significant negative correlation between apathy scores and fractional anisotropy in the right anterior cingulate region, corpus callosum, bilateral amygdalae, left thalamus, and fornix, with atrophy of these brain regions (Woolley et al., 2011; Branco et al., 2018; Femiano et al., 2018). Correlations between apathy and the prefrontal cortex have also been found in other neurological diseases.

On the whole, the relationships between the anterior cingulate (and possibly some subcortical structures) and apathy, and between the anterior temporal lobe and disinhibition, appear quite consistent across studies.

## PSYCHOLOGICAL ADJUSTMENT (TABLE 4)

### Psychological Reactions and Wellbeing Baseline

Chronic diseases induce a wide range of psychological responses, such as uncertainty about the future, anxiety, and depression. These psychological responses can have a major impact on health, through for example the perceived somatic symptom burden, adherence to treatment and compliance with care, malnutrition, and mortality (Cukor et al., 2006; Katon et al., 2007), and therefore need to be detected and supported.

Patients with ALS were initially described as *abnormally positive* (Brown and Mueller, 1970) and, in contrast to what is

usually described in other serious chronic somatic diseases, had a relatively low prevalence of depressive disorders ranging from 0% (Rabkin et al., 2000; Bungener et al., 2005) to 10% (Hammer et al., 2008; McElhiney et al., 2009; Rabkin et al., 2016; Wei et al., 2016), according to their responses to semi-structured questionnaires based on international criteria for depression.

Nevertheless, these results have to be considered in the light of several additional factors. First, when patients are assessed at the extreme stages of the disease (either soon after diagnosis or at a very advanced stage), validated scales indicate that the prevalence of depressive symptoms is around 20% (Rabkin et al., 2005), and this figure rises to above 50% when self-report questionnaires are used (Wicks et al., 2007). Second, a history of depression before the onset of ALS increases the prevalence rate from 10 to 21% when patients are assessed with a semi-structured questionnaire (McElhiney et al., 2009; Ferentinos et al., 2011). An interesting study conducted by Roos et al. (2016) found that the risk of receiving a diagnosis of depression was increased during the year before and the year after the diagnosis of ALS. This is also true for other major psychiatric disorders, namely schizophrenia, bipolar disorder, and anxiety, some of which may predate the diagnosis of ALS by as much as 5 years (Turner et al., 2016). Self-report questionnaires designed to probe depressive symptoms may have their limits, insofar as they are not able to diagnose a depressive state with certainty, leading to potential overestimation of the rate of depression, but they do have the advantage of detecting the potential presence of depressive symptoms that reflect a degree of distress. Studies using this type of instrument report higher rates of depression of above 30% (Lulé et al., 2008; Atassi et al., 2011; Grehl et al., 2011; Carvalho et al., 2016). Thus, even when the official diagnostic criteria are not met, it does not mean that patients do not feel they are affected by their disease. One must thus be aware that depression rates in ALS vary greatly, depending on the tools used to assess it. Finally, studies comparing the rate of depression in patients with ALS versus other chronically and seriously ill patients (e.g., with neuromuscular disease or receiving palliative care for cancer) have failed to find any significant differences, with 8–10% of patients in each group having a diagnosis of major depression according to DSM-IV criteria, and 50% mild-to-moderate depressive symptoms, as measured with the Beck Depressive Inventory (Taylor et al., 2010; Lulé et al., 2012).

Furthermore, more than one third of patients with ALS are on antidepressants (Pisa et al., 2015). Not all studies assessing the prevalence of depression in ALS take this fact into account, which could induce a bias and result in underestimation of the prevalence of depression in this population.

Intuitively, one might assume that the worsening of physical disability increases signs of depression. However, many studies have found either no such link or an inverse link between the severity of the motor disability and scores on mood scales (Lulé et al., 2008; Jelsone-Swain et al., 2012; Chen et al., 2015; Thakore and Pioro, 2016; Wei et al., 2016). This is only true, however, for the consequences of spinal involvement, as the presence of bulbar symptoms, or of breathing difficulty, does increase depressive

**TABLE 4 |** Psychosocial adjustment and coping in ALS.

Authors/year	Number of pts	Type of study	Outcomes measures	Main findings
Albert et al., 2005	53 pts	CS	Prevalence of wish to die and its determinants	18.9% express the wish to die. More likely to have depression, less optimism, less comfort in religion, and greater hopelessness. 5.7% having hastened dying reported reduction in suffering in the final weeks of life
Atassi et al., 2011	127 pts	CS	Depression: ADI-12	29% moderate or severe depression, not correlated to disease duration
Brown and Mueller, 1970	10 pts/controls with chronic diseases	CS	IECS MAACL MMPI	Active masterful behavior. Exclusion of dysphoric affect from awareness. Independence and competent behavior
Bungener et al., 2005	27 pts	CS	DSM-IV, Covi anxiety scale, MADRS, Depressive Mood Scale	No severe depression or anxiety. Emotional reactions in the first 6 months after diagnostic disclosure
Caga et al., 2015	27 pts	CS	DASS-21	Lengthy diagnostic interval / higher depressive symptoms
Chen et al., 2015	93 pts and CG	CS	Depression and anxiety: Hamilton depression and anxiety scales	Depression and anxiety rates in pts correlate with CG but not with disease duration or physical incapacity
Chiò et al., 2005	60 pts / 60 CG	CS	CG burden: CBI QoL: MQoL Depression: ZDS Perceived Burden: SPBS	Depression: 18% pts, 7% CG CG burden // CG's mood and pt's physical disability. Depression of CG/pt correlate
Cui et al., 2015	100 pts / 100 NC		Cognition: MMSE Anxiety: SAS Depression: SDS Functional state: ALSFRS	MMSE negatively correlated with disease duration and ALS-FRS. Higher depression and anxiety in pts than in NC
De Groot et al., 2007	73 pts / general population	Prospective cohort study BL, 6 & 12 mo	Measure of QoL: SF-36 Functional disability: ALS-FRS	QoL lower than controls (Physical Functioning, Role Physical, Social Functioning) but stable over time
Fang et al., 2008	6642 pts	Population-based cohort study	Suicide rate in ALS pts / general population	Suicide risk 6 x in ALS pts. Higher in younger pts and 1 <sup>st</sup> year after 1 <sup>st</sup> hospital stay
Ferentinos et al., 2011	37	CS	Depression: SCID-IV, BDI, HADS, ADI-12 and CES-D	21-25% major depression with SCID, CES-D and BDI
Ganzini et al., 1998	100 pts / CG	Prospective cohort	Determination of pts and caregivers' attitude toward assisted suicide	56% would consider suicide. Men, higher education, less religiosity, higher scores for hopelessness, lower QoL increase positive attitude towards assisted suicide 73%: pts and caregivers have the same point of view
Gauthier et al., 2007	31 pts / 31 CG	LS: BL – 9 mo	Depression: ZDS QoL: (MQoL) Caregivers' burden: CBI Perceived burden: SPBS	Depression and QoL stable over time in pts but Depression and burden increase in CG
Goldstein et al., 2006b	50 CG at BL, 21 on follow-up	LS BL-follow-up 6 mo intervals	Mood, burden and strain, Social support and marital relationship	Main predictor of distress in ALS pts CG over time is poor social support
Goldstein et al., 2006a	50 at BL 26 over time	LS: BL, 6 and 11 mo	Predictors of psychological distress	Affective state and self-esteem predicted by social support and pre-illness marital intimacy
Goldstein et al., 1998	19 pts / 19 CG	CS	Psychological distress in pts and CG and their determinants	In pts: anxiety and depression correlate to physical disability In CG: distress depends on pts' funct. impairment, and intimacy loss. Perceived good social support correlates to future ability to cope
Grehl et al., 2011	41 pts / 41 relatives	CS	Depression with ADL-12; QoL with MLDL in pts and relatives	Mood and QoL correlate between pts and relatives but not to functional impairment
Hammer et al., 2008	39 pts	CS	Assessment of depression by DSMIV, BDI and ADI-12 scales	10 % depressed by SCID ADI-12 recommended for screening depression in ALS
Hillemacher et al., 2004	41 pts	CS	Depressive symptoms Correlation to the ALS-FRS, disease duration, age and sex	Depression correlated with swallowing and breathing but not with age, sex or ALS-FRS; depression correlated with duration
Jakobsson Larsson et al., 2016	36 pts	LS: BL and at 5 time over a period of 2 years	Coping strategies: with Motor Neuron Disease Coping Scale Well-being: Hospital Anxiety and Depression Scale Physical abilities	No changes over time in coping strategies; Psychological state correlates with some coping items (e.g. negative correlation with depressive symptoms and "positive action, positive thinking and independence")

(Continued)

TABLE 4 | Continued

Authors/year	Number of pts	Type of study	Outcomes measures	Main findings
Jakobsson Larsson et al., 2017	36 pts	Longitudinal with a follow up periode of 2 years	QoL: SEIQoL-DW; Emotional distress: HADS	Anxiety 11%, depression 5% early on after diagnosis Anxiety decreases over time QoL related to depression soon after diagnosis
Jelsone-Swain et al., 2012	22 pts / 17 NC	CS	Neuropsychological assesement Depression: GDS, BDI	Cognitive tests: Pts < NC. No influence of depression. Depression correlated with limb function
Houpt et al., 1977	40 pts	CS	Patient's control: IECS; Depression: BDI, MAACL Denial	Depression 22%. Dysphoria frequently found. No specific use of denial or internal locus of control
Lillo et al., 2012	140 CG	CS	CG burden: Zarit Burden Interview CG mood: DASS-21 Pts; behavior: CBI-R	Behavioral changes in 10–40% of pts; Depression, anxiety in 20% of CG; high burden in 48% of CG; Strongest predictor of high CG burden = pts' abnormal behavior
Lou et al., 2003	25 ALS / 22 NC	CS	Fatigue and depression: MQoL CES-D	Fatigue and depression higher in pts/NC Associated with poorer QoL
Lulé et al., 2008	1: 39 pts 2: 30 pts / 30 NC	CS: pts / NC LS: BL and 80 - 100 days later	Depression with ADI-12; QoL with SEIQoL-DW	Depression 28% not correlated to physical impairment QoL = NC and not correlated to physical impairment
Lulé et al., 2012	30 ALS pts 29 cancer pts 29 NC	CS	Depression: BDI; QoL: SEIQoL-DW Coping strategy: Jerusalem Coping scale	Good psychosocial adjustment and subjective QoL in both patient groups
Matuz et al., 2010	27 pts	CS	Depression, QoL Predictors: social support, cognitive appraisal, coping strategies	Perceived social support predicts depression and QoL. Appraisal of coping potential predicts depression. No impact of physical status
Matuz et al., 2015	27 pts	Longitudinal with four evaluation in 2 years	QoL; Depression Social support, cognitive appraisals, and coping strategies	Social support, cognitive appraisals, coping strategies are the best predictors of QoL and depression
McElhiney et al., 2009	223 at BL 113 at 3 mo 65 final visit	LS	Fatigue and depression prevalence at BL, 3 and 6 mo y PHQ-9 interview	Fatigue associated to severity and more prevalent and persistent than depression
McElhiney et al., 2014	81 pts / 81 CG	LS: BL, 3 mo, 6 mo	ALS-FRS, QoL and Goal Assessment Scale (GAS)	QoL, GAS: no consistent correlations with ALSFRS-R change
Miglioretti et al., 2008	74 pts	CS	ALS -FRS illness representation: common sense model	QoL, mood, and illness representation correlate with functional state and respiratory capacity.
Rabkin et al., 2000	56 pts, 31 CG	LS BL / 3-8 mo	Pts: DSM-IV, BDI, STAI, QoL, outlook about future and ZARIT caregiver burden	Pts: major depression 2% by DSM-IV and 28% by BDI. Psychological distress not related to illness progression CG: low rate of depression but high perceived burden
Rabkin et al., 2005	80 pts BL / 61 pts follow-up	LS / monthly for 15 mo	Prevalence of depression over time: PHQ and BDI	20% depression increasing to 31% before death
Rabkin et al., 2009	71 pts / 71 CG	LS: BL and monthly for 51 mo	Depressive symptoms, DSM-IV disorders, Coping strategies Caregiver burden satisfaction with care-giving	CG burden & depression // Reliance on avoidance, perceived burden, fatigue, feeling that pt critical and unappreciative; long-term mechanical ventilation; pts' plans and supportiveness
Rabkin et al., 2015	329 pts	CS	Prevalence of depression and wish to die at BL	Depression 12%, related to ALSFRS and motor strength. Wish to die 19% but only 1/3 of which depressed
Rabkin et al., 2016	247 pts	CS	Cognitive, behavioral or, mood impairment by CBS and PHQ9	Cognitive impairment:40 %; Behavioral impairment:9%; Both: 18%; depression:12 % Behavioral impairment associated to depression
Roach et al., 2009	55 pts / 53 CG	LS	QoL: MQoL	Pt's QoL: no change over time Total QoL and QoL related to physical symptoms decline in CGs; younger CG = lower QoL
Roos et al., 2016	1752 ALS pts and 8760 NC	R	Depression: ICD-10 and use of antidepressants	Higher risk of depression the year before and the year after the diagnosis of ALS
Sandstedt et al., 2016	60 pts	CS	HRQL/ disease severity, fatigue, anxiety, depression, social activities, coping and mechanical ventilation	Severe disease, weak coping capacity, fatigue, mechanical ventilator and anxiety and/or depression associated with worse HRQL
Siciliano et al., 2017	96 CG	CG	Burden, depression and anxiety Coping strategy: CISS Pts' cognition/behavior	Burden, anxiety, depression in CG related to: emotion-oriented coping strategy and Pts' functional dependence

(Continued)

TABLE 4 | Continued

Authors/year	Number of pts	Type of study	Outcomes measures	Main findings
Taylor et al., 2010	51 ALS pts 39 other neuromuscular disorders		Depression: BDI, HADS and MDI	Same depression rates in both groups
Thakore and Piore, 2016	964	Retrospective cohort	Depression: PHQ-9 and its associated factor	Depression 49 %. High PHQ-9 scores predict mortality. PHQ-9 correlates with QoL. Depression correlated with pseudobulbar symptoms and advanced disease
Turner et al., 2016	National psychiatric database / reference cohort	R	Evaluation of the risk to develop ALS in psychiatric pts	Psychiatric disease, especially bipolar disorder and schizophrenia = higher risk to develop ALS, mainly the year after psychiatric illness onset
Verschueren et al., 2018	71 pts	Prospective, observational cohort study	Depression: BDI Columbia Suicide severity rating scale Reasons for Living inventory for adults.	39% express either passive or active suicidal ideation. Depressive symptoms, worse disability and coping beliefs scores more present in pts expressing suicidal ideation
Vignola et al., 2008	75 pts / CG	LS	Depression: ZDS Anxiety; STAI	High anxiety in pts and CG during the diagnostic phase QoL decreases in CG but not in pts at follow-up
Wei et al., 2016	91 pts	CS	Neuropsychiatric symptoms and cognition: NPI, ACE-R, FAB	Depression 59%, anxiety 41%, lability 26%. NPI correlates with ACE-R but not with FAB
Wicks et al., 2007	104	CS	Depression: BDI, HADS Anxiety; STAI	Depression: 54% with BDI, 25% with HADS Anxiety 35% state 8% trait

ADI, Assessment of Depression Inventory; CES-D, Center For Epidemiologic Studies Depression Scale; CISS, Coping Inventory For Stressful Situations; DSM, Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders; GDS, Global Deterioration Scale; ICD-10, International Classification of Diseases; IECIS, Internal-External Control Scale; HRQL, Health-Related Quality of Life; MAACL, Multiple Affect Adjective Check List; MLDL, Munich Quality-of-Life Dimensions List; MMSE, Mini-Mental State Examination; MQoL, McGill Quality-of-Life Questionnaire; SAS, Self-Rating Anxiety Scale; SCID, Structured Clinical Interview For DSM-IV; SDS, Zung Self-Rating Depression Scale; SeiQoL-DW, Schedule For The Evaluation of Individual Quality of Life; SPBS, Self-Perceived Burden Scale; ZDS, Zung Depression Scale. For more please refer to previous tables.

symptoms (Hillemacher et al., 2004; Goldstein et al., 2006a; Miglioretti et al., 2008; Jelsone-Swain et al., 2012).

Studies looking for a link between disease duration and the severity of depressive symptoms have reported contradictory results, with some finding a positive correlation, some a negative one (Cui et al., 2015; Hillemacher et al., 2004, and others no link at all (Atassi et al., 2011; Caga et al., 2015).

Severe somatic diseases may induce a number of other psychological reactions, such as anxiety, hopelessness, or suicidal thoughts. Kurt et al. (2007) found that the prevalence of anxiety in ALS ranged from 0 to 30%. Vignola et al. (2008) reported that almost 75% of patients experienced moderate-to-severe state anxiety at baseline, which was correlated with trait anxiety. However, Pagnini et al. (2012) found that only 20% of patients had scores above the anxiety cut off. Suicidal thoughts are not rare in patients, ranging from 19 to 39% across studies (Albert et al., 2005; Rabkin et al., 2015; Verschueren et al., 2018). This rate rises to more than 50% when assisted suicide is considered (Ganzini et al., 1998). Patients have an almost 6-fold higher risk of suicide, especially in the first year after symptom onset and when they are younger (Fang et al., 2008). A wish to die is not always associated with a depressive state (Albert et al., 2005) but it is linked to less optimism, less comfort in religion, and greater hopelessness (Albert et al., 2005; Verschueren et al., 2018).

In addition to psychological signs of distress such as depression or anxiety, the estimation of wellbeing is based on the person's satisfaction with his or her QoL. In patients with ALS, QoL is found to be high, especially when the measurement scales are adapted to the disease (Norris et al., 2010;

Jakobsson Larsson et al., 2017) and avoid lending too much importance to the patient's physical state (Norris et al., 2010; Jakobsson Larsson et al., 2017). The Amyotrophic Lateral Sclerosis Quality of Life (ALSSQOL) was specifically designed for ALS, and has a revised and a short form (Felgoise et al., 2018) that give a balanced appraisal. QoL depends not only on patients' physical disabilities, but also on their religiosity/spirituality and sociability (Norris et al., 2010; Simmons, 2015). Other factors influencing QoL are anxiety and depression, the ability to cope with physical disabilities, fatigue, and hopelessness (Lou et al., 2003; Abe, 2004; Pagnini et al., 2012; Sandstedt et al., 2016; Jakobsson Larsson et al., 2017).

### Over Time

Surprisingly, longitudinal studies of changes in patients' mood as the disease progresses report either stability (Rabkin et al., 2005; Gauthier et al., 2007; McElhiney et al., 2009; Matuz et al., 2015) or a decrease in the depression rate (McElhiney et al., 2014). When Goldstein et al. (2006a) assessed psychosocial factors influencing patients' psychological state (level of depression and anxiety) at baseline and 6 and 11 months later, they found that the quality of premarital intimacy and social support at disease onset influenced the psychological wellbeing of patients in the more advanced stages of the disease. Anxiety is particularly high in the diagnostic phase, but tends to decrease thereafter in patients, though not in caregivers (Vignola et al., 2008). Importantly, these authors also found that in caregivers, state anxiety was linked to trait anxiety, whereas in patients, it was correlated with clinical features such as a shorter disease course and the presence of depression.

Together with other factors, anxiety negatively impacts QoL (Jakobsson Larsson et al., 2017).

Caregivers' psychological distress and perceived burden is often reported to increase over time (Goldstein et al., 2006b; Gauthier et al., 2007). The burden is determined by a combination of factors, including both the caregiver's own personality and the patient's characteristics. Regarding the latter, Lillo et al. (2012) found that behavioral changes are a greater determinant of caregivers' wellbeing than physical disability, although motor impairment also plays a part, according to Chiò et al. (2005). Behavioral changes may include apathy, loss of empathy, and a lack of appreciation of the efforts made to satisfy their needs (Rabkin et al., 2009). As the disease progresses, patients' plans for future, particularly regarding life support, may also play a part and influence their caregivers' QoL. A longitudinal study by Rabkin et al. (2009) found that caregivers tended to be less depressed as the disease advanced, regardless of the outcome (death or tracheostomy), whereas the depression scores of patients remained stable.

Quality of life as reported by patients remains stable even in the advanced stages of the disease (Rabkin et al., 2000; De Groot et al., 2007; Roach et al., 2009). Religiosity, social support, level of anxiety and depression remain the main determinants of wellbeing, despite the increase in motor impairment (Jakobsson Larsson et al., 2017).

### Adaptive Mechanisms in the Face of the Disease

To explain the fact that patients with ALS have a relatively good adaptive reaction to their illness, some authors have suggested that they are in denial of the disease, thus protecting them from depression (Brown and Mueller, 1970; Miglioretti et al., 2008), but this hypothesis has not been confirmed (Houpt et al., 1977).

*Psychological adjustment* refers to the psychological processes that take place in response to a stressful situation like chronic illness and associated treatment. Various models have been developed, including the stress coping model (Lazarus and Folkman, 1984), illness representation model, adaptive tasks and coping model (Moos and Holahan, 2007), and adjustment model (Moss-Morris, 2013). Based on Lazarus and Folkman's theoretical framework, Matuz et al. (2010) developed an interesting integrative model of patients' adaptation in the face of the disease, whereby patients' mood state and QoL are influenced by social support, cognitive appraisal and coping strategies. The latter include problem management, problem appraisal, emotion regulation, and emotional avoidance. *Social support* encompasses perceived social support, received social support, and need for social support. Matuz et al. (2010) found that patients used emotion regulation and looked for social support, and the more they used emotion-focused strategies, the lower they scored on a depression scale. When Lulé et al. (2012) compared patients with ALS and patients with cancer on psychological adjustment, they failed to find any significant differences in the use of coping strategies, even if, on average, the ALS group scored lower than the cancer group on a scale measuring active coping strategies (thinking about the situation and trying to solve it,

taking an adequate step to deal with their condition). By contrast, depressive symptoms and a high level of burden are more often present in caregivers if they use emotion-focused coping strategies (Siciliano et al., 2017). Factors that have been shown to help caregivers cope with the impact of the disease include social support, as well as anticipatory coping with foreseeable difficulties (Goldstein et al., 1998).

Studies addressing changes in psychological adjustment strategies in ALS over time have yielded conflicting results. Jakobsson Larsson et al. (2016) found that the patients used the same coping strategies throughout the disease course, namely support seeking, positive action, independence, and positive thinking. By contrast, Matuz et al. (2015) reported that while patients used both problem- and emotion-focused coping strategies at disease onset, they used less emotion regulation later on. On the other hand, they continued to have higher perceived social support and an accurate assessment of their own coping potential. These two factors were correlated with depressive scores at follow up. *Perceived social support*, which reflects patients' view about the amount and quality of support they receive, can help patients use effective coping strategies, encourage positive health behaviors, and reduce physiological reactivity to stress. A positive subjective appraisal of one's coping potential indicates that patients feel they are keeping control over their state, which probably decreases their anxiety over physical loss.

At a time when some people advocate legalizing euthanasia for intractable disease, accurate knowledge of the mechanisms by which many patients with ALS succeed in coping with such a dreadful disease is crucial, and could greatly enhance the assistance given to both patients and caregivers in their daily struggle.

### CONCLUSION

The objective of this review was to provide readers with a clear picture of all the manifestations of ALS both at baseline and throughout the course of the disease. Unlike the relentless physical deterioration, cognitive, behavioral and psychological changes are extremely variable. The heterogeneity of clinical situations, and in particular the variety of symptoms present at baseline, seems to strongly influence patients' clinical course. Regarding their psychological reactions, even if they rarely develop a severe psychiatric illness, they can experience considerable distress, especially at the time of diagnosis and in the advanced stage of the disease. Caution must be taken not to minimize these psychological reactions and to give patients the best possible personalized support at these times. A careful examination of the psychological trajectory shows that the increase in motor disability is not the only determinant of psychological wellbeing. The quality of social support and the use of appropriate adaptive strategies enable patients to cope with their condition and to maintain good psychosocial functioning as the disease progresses.

This review also illustrates the theoretical and practical difficulties that may arise when investigating cognitive, behavioral

and psychological aspects of ALS. The first concerns the tools that are to be used. First, these must be adapted to the physical disability of patients with ALS. Potentially confounding variables, such as respiratory insufficiency, have to be controlled. As we have seen, a large number of tests have been used by the different authors. Such a diversity makes comparisons difficult and may at least partially account for the discrepancies that are often observed across studies. Investigators will have eventually to try to agree about which tests should be used, either as routine tests (such as the ECAS for the cognitive assessment, or ALS-FRS or the bulbar Norris scale for physical parameters) or for more specific purposes. It will also be interesting to further study less extensively explored cognitive domains such as memory or social cognition.

Another difficulty is that of longitudinal studies. These are particularly challenging, because of the major physical changes that occur over time. It is not clearly known, for example, whether a cognitive impairment, if any, worsens in line with the physical disability or not. Also, the short life expectancy of many patients is responsible for a substantial drop-out rate. These difficulties can be addressed by recruiting as many patients as possible, preferably in the setting of ALS centers. Bigger samples may also help to tackle the problem of physical and

neuropsychological heterogeneity. For example, the seemingly simple question as to whether bulbar-onset patients are more cognitively affected than spinal-onset ones or not is still debated. Likewise, there have been very few studies about the relationships between the cognitive (or psychological, or behavioral, for that matter) and physical profiles of patients. Finally, morphological and functional cerebral imaging studies should be increasingly undertaken in order to learn more about the mechanisms of neuropsychological impairment, and to improve as much as possible the care of patients with ALS.

## AUTHOR CONTRIBUTIONS

BD, SB, and FV contributed to conceptualization and methodology. SB wrote the first draft of the manuscript. BD, FV, and FE reviewed the manuscript. SB, FV, and FE edited the manuscript.

## ACKNOWLEDGMENTS

We would like to thank Mrs. Elizabeth Portier for assisting in language editing.

## REFERENCES

- Abdulla, S., Machts, J., Kaufmann, J., Patrick, K., Kollwe, K., Dengler, R., et al. (2014). Hippocampal degeneration in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Neurobiol. Aging* 35, 2639–2645. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2014.05.035
- Abe, K. (2004). Fatigue and depression are associated with poor quality of life in ALS. *Neurology* 60, 122–123. doi: 10.1212/01.wnl.0000042781.22278.0a
- Abe, K., Fujimura, H., Toyooka, K., Sakoda, S., Yorifuji, S., and Yanagihara, T. (1997). Cognitive function in amyotrophic lateral sclerosis. *J. Neurol. Sci.* 148, 95–100.
- Abrahams, S., Leigh, P. N., and Goldstein, L. H. (2005). Cognitive change in ALS: a prospective study. *Neurology* 64, 1222–1226. doi: 10.1212/01.WNL.0000156519.41681.27
- Abrahams, S., Leigh, P. N., Harvey, A., Vythelingum, G. N., Grisé, D., and Goldstein, L. H. (2000). Verbal fluency and executive dysfunction in amyotrophic lateral sclerosis (ALS). *Neuropsychologia* 38, 734–747. doi: 10.1016/s0028-3932(99)00146-3
- Agosta, F., Ferraro, P. M., Riva, N., Spinelli, E. G., Chiò, A., Canu, E., et al. (2016). Structural brain correlates of cognitive and behavioral impairment in MND. *Hum. Brain Mapp.* 37, 1614–1626. doi: 10.1002/hbm.23124
- Aho-Özhan, H. E. A., Keller, J., Heimrath, J., Uttner, I., Kassubek, J., Birbaumer, N., et al. (2016). Perception of emotional facial expressions in amyotrophic lateral sclerosis (ALS) at behavioural and brain metabolic level. *PLoS One* 11:e0164655. doi: 10.1371/journal.pone.0164655
- Albert, S. M., Rabkin, J. G., Del Bene, M. L., Tider, T., O'Sullivan, I., Rowland, L. P., et al. (2005). Wish to die in end-stage ALS. *Neurology* 65, 68–74. doi: 10.1212/01.wnl.0000168161.54833.bb
- Andrews, S. C., Pavlis, A., Staios, M., and Fisher, F. (2017a). Which behaviours? Identifying the most common and burdensome behaviour changes in amyotrophic lateral sclerosis. *Psychol. Health Med.* 22, 483–492. doi: 10.1080/13548506.2016.1164871
- Andrews, S. C., Staios, M., Howe, J., Reardon, K., and Fisher, F. (2017b). Multimodal emotion processing deficits are present in amyotrophic lateral sclerosis. *Neuropsychology* 31, 304–310. doi: 10.1037/neu0000323
- Atassi, N., Cook, A., Pineda, C. M. E., Yerramilli-Rao, P., Pulley, D., and Cudkovic, M. (2011). Depression in amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotroph. Lateral Scler.* 12, 109–112. doi: 10.3109/17482968.2010.536839
- Beeldman, E., Raaphorst, J., Klein Twennaar, M., de Visser, M., Schmand, B. A., and de Haan, R. J. (2016). The cognitive profile of ALS: a systematic review and meta-analysis update. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatr.* 87, 611–619. doi: 10.1136/jnnp-2015-310734
- Benbrika, S., Doidy, F., Carlier, L., Mondou, A., Buhour, M.-S., Eustache, F., et al. (2018). Alexithymia in amyotrophic lateral sclerosis and its neural correlates. *Front. Neurol.* 9:566. doi: 10.3389/fneur.2018.00566
- Bock, M., Duong, Y.-N., Kim, A., Allen, I., Murphy, J., and Lomen-Hoerth, C. (2016). Cognitive-behavioral changes in amyotrophic lateral sclerosis: screening prevalence and impact on patients and caregivers. *Amyotroph. Lateral Scler. Front. Degener.* 17, 366–373. doi: 10.3109/21678421.2016.1165257
- Bock, M., Duong, Y.-N., Kim, A., Allen, I., Murphy, J., and Lomen-Hoerth, C. (2017). Progression and effect of cognitive-behavioral changes in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Neurol. Clin. Pract.* 7, 488–498. doi: 10.1212/CPJ.0000000000000397
- Bora, E. (2017). Meta-analysis of social cognition in amyotrophic lateral sclerosis. *Cortex J. Devoted Study Nerv. Syst. Behav.* 88, 1–7. doi: 10.1016/j.cortex.2016.11.012
- Bortolato, B., Miskowiak, K. W., Köhler, C. A., Maes, M., Fernandes, B. S., Berk, M., et al. (2016). Cognitive remission: a novel objective for the treatment of major depression? *BMC Med.* 14:9. doi: 10.1186/s12916-016-0560-3
- Braber, W. (2016). *Measurements of Cognitive Functioning in ALS Patients: a Longitudinal Study [WWW Document]*. Available at: <http://dspace.library.uu.nl/handle/1874/340869> (accessed February 19, 2019)
- Branco, L. M. T., de Rezende, T. J. R., Roversi, C. O., Zanao, T., Casseb, R. F., de Campos, B. M., et al. (2018). Brain signature of mild stages of cognitive and behavioral impairment in amyotrophic lateral sclerosis. *Psychiatr. Res. Neuroimaging* 272, 58–64. doi: 10.1016/j.psychres.2017.11.010
- Brown, W. A., and Mueller, P. S. (1970). Psychological function in individuals with amyotrophic lateral sclerosis (ALS). *Psychosom. Med.* 32, 141–152. doi: 10.1097/00006842-197003000-00002
- Buhour, M.-S., Doidy, F., Mondou, A., Pélerin, A., Carlier, L., Eustache, F., et al. (2017). Voxel-based mapping of grey matter volume and glucose metabolism

- profiles in amyotrophic lateral sclerosis. *EJNMMI Res.* 7, 21. doi: 10.1186/s13550-017-0267-2
- Bungener, C., Piquard, A., Pradat, P.-F., Salachas, F., Meininger, V., and Lacomblez, L. (2005). Psychopathology in amyotrophic lateral sclerosis: a preliminary study with 27 ALS patients. *Amyotroph. Lateral Scler. Mot. Neuron Disord.* 6, 221–225. doi: 10.1080/14660820510037863
- Burke, T., Elamin, M., Galvin, M., Hardiman, O., and Pender, N. (2015). Caregiver burden in amyotrophic lateral sclerosis: a cross-sectional investigation of predictors. *J. Neurol.* 262, 1526–1532. doi: 10.1007/s00415-015-7746-z
- Burke, T., Pinto-Grau, M., Lonergan, K., Bede, P., O'Sullivan, M., Heverin, M., et al. (2017). A Cross-sectional population-based investigation into behavioral change in amyotrophic lateral sclerosis: subphenotypes, staging, cognitive predictors, and survival. *Ann. Clin. Transl. Neurol.* 4, 305–317. doi: 10.1002/acn3.407
- Burke, T., Pinto-Grau, M., Lonergan, K., Elamin, M., Bede, P., Costello, E., et al. (2016). Measurement of social cognition in amyotrophic lateral sclerosis: a population based study. *PLoS One* 11:e0160850. doi: 10.1371/journal.pone.0160850
- Burkhardt, C., Neuwirth, C., and Weber, M. (2017). Longitudinal assessment of the edinburgh cognitive and behavioural amyotrophic lateral sclerosis screen (ECAS): lack of practice effect in ALS patients? *Amyotroph. Lateral Scler. Front. Degener.* 18, 202–209. doi: 10.1080/21678421.2017.1283418
- Byrne, S., Elamin, M., Bede, P., Shatunov, A., Walsh, C., Corr, B., et al. (2012). Cognitive and clinical characteristics of patients with amyotrophic lateral sclerosis carrying a C9orf72 repeat expansion: a population-based cohort study. *Lancet Neurol.* 11, 232–240. doi: 10.1016/S1474-4422(12)70014-5
- Caga, J., Hsieh, S., Highton-Williamson, E., Zoing, M. C., Ramsey, E., Devenney, E., et al. (2018). Apathy and its impact on patient outcome in amyotrophic lateral sclerosis. *J. Neurol.* 265, 187–193. doi: 10.1007/s00415-017-8688-4
- Caga, J., Ramsey, E., Hogden, A., Mioshi, E., and Kiernan, M. C. (2015). A longer diagnostic interval is a risk for depression in amyotrophic lateral sclerosis. *Palliat. Support. Care* 13, 1019–1024. doi: 10.1017/S1478951514000881
- Canosa, A., Pagani, M., Cistaro, A., Montuschi, A., Iazzolino, B., Fania, P., et al. (2016). 18F-FDG-PET correlates of cognitive impairment in ALS. *Neurology* 86, 44–49. doi: 10.1212/WNL.0000000000002242
- Carelli, L., Solca, F., Faini, A., Madotto, F., Lafronza, A., Monti, A., et al. (2018). The complex interplay between depression/anxiety and executive functioning: insights from the ECAS in a LARGE ALS population. *Front. Psychol.* 9:450. doi: 10.3389/fpsyg.2018.00450
- Carlier, L., Mondou, A., Buhour, M.-S., Laisney, M., Pélerin, A., Eustache, F., et al. (2015). Neural substrate of cognitive theory of mind impairment in amyotrophic lateral sclerosis. *Cortex J. Devoted Study Nerv. Syst. Behav.* 65, 19–30. doi: 10.1016/j.cortex.2014.12.010
- Carvalho, T. L., de Almeida, L. M. S., Lorega, C. M. A., Barata, M. F. O., Ferreira, M. L. B., de Brito-Marques, P. R., et al. (2016). Depression and anxiety in individuals with amyotrophic lateral sclerosis: a systematic review. *Trends Psychiatry Psychother.* 38, 1–5. doi: 10.1590/2237-6089-2015-0030
- Cavallo, M., Adenzato, M., Macpherson, S. E., Karwig, G., Enrici, I., and Abrahams, S. (2011). Evidence of social understanding impairment in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *PLoS One* 6:e25948. doi: 10.1371/journal.pone.0025948
- Cerami, C., Dodich, A., Canessa, N., Crespi, C., Iannaccone, S., Corbo, M., et al. (2014). Emotional empathy in amyotrophic lateral sclerosis: a behavioural and voxel-based morphometry study. *Amyotroph. Lateral Scler. Front. Degener.* 15, 21–29. doi: 10.3109/21678421.2013.785568
- Chen, D., Guo, X., Zheng, Z., Wei, Q., Song, W., Cao, B., et al. (2015). Depression and anxiety in amyotrophic lateral sclerosis: correlations between the distress of patients and caregivers. *Muscle Nerve* 51, 353–357. doi: 10.1002/mus.24325
- Chiò, A., Gauthier, A., Calvo, A., Ghiglione, P., and Mutani, R. (2005). Caregiver burden and patients' perception of being a burden in ALS. *Neurology* 64, 1780–1782. doi: 10.1212/01.WNL.0000162034.06268.37
- Christidi, F., Karavasilis, E., Riederer, F., Zalonis, I., Ferentinos, P., Velonakis, G., et al. (2018). Gray matter and white matter changes in non-demented amyotrophic lateral sclerosis patients with or without cognitive impairment: a combined voxel-based morphometry and tract-based spatial statistics whole-brain analysis. *Brain Imag. Behav.* 12, 547–563. doi: 10.1007/s11682-017-9722-y
- Cistaro, A., Valentini, M. C., Chiò, A., Nobili, F., Calvo, A., Moglia, C., et al. (2012). Brain hypermetabolism in amyotrophic lateral sclerosis: a FDG PET study in ALS of spinal and bulbar onset. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imag.* 39, 251–259. doi: 10.1007/s00259-011-1979-6
- Consonni, M., Cappa, S. F., Dalla Bella, E., Contarino, V. E., and Lauria, G. (2018). Cortical correlates of behavioural change in amyotrophic lateral sclerosis. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatr.* [Epub ahead of print].
- Consonni, M., Iannaccone, S., Cerami, C., Frasson, P., Lacerenza, M., Lunetta, C., et al. (2013). The cognitive and behavioural profile of amyotrophic lateral sclerosis: application of the consensus criteria. *Behav. Neurol.* 27, 143–153. doi: 10.3233/BEN-2012-110202
- Couratier, P., Corcia, P., Lautrette, G., Nicol, M., Preux, P.-M., and Marin, B. (2016). Epidemiology of amyotrophic lateral sclerosis: a review of literature. *Rev. Neurol.* 172, 37–45. doi: 10.1016/j.neurol.2015.11.002
- Crespi, C., Cerami, C., Dodich, A., Canessa, N., Arpone, M., Iannaccone, S., et al. (2014). Microstructural white matter correlates of emotion recognition impairment in amyotrophic lateral sclerosis. *Cortex J. Devoted Study Nerv. Syst. Behav.* 53, 1–8. doi: 10.1016/j.cortex.2014.01.002
- Crockford, C., Newton, J., Lonergan, K., Chiwera, T., Booth, T., Chandran, S., et al. (2018). ALS-specific cognitive and behavior changes associated with advancing disease stage in ALS. *Neurology* 91, e1370–e1380. doi: 10.1212/WNL.0000000000006317
- Cui, F., Zhu, W., Zhou, Z., Ren, Y., Li, Y., Li, M., et al. (2015). Frequency and risk factor analysis of cognitive and anxiety-depressive disorders in patients with amyotrophic lateral sclerosis/motor neuron disease. *Neuropsychiatr. Dis. Treat.* 11, 2847–2854. doi: 10.2147/NDT.S90520
- Cukor, D., Peterson, R. A., Cohen, S. D., and Kimmel, P. L. (2006). Depression in end-stage renal disease hemodialysis patients. *Nat. Clin. Pract. Nephrol.* 2, 678–687. doi: 10.1038/ncpneph0359
- Dary-Auriol, M., Ingrand, P., Bonnaud, V., Dumas, P., Neau, J. P., and Gil, R. (1997). [Amyotrophic lateral sclerosis and cognition disorders. neuropsychological study of a population of 26 patients]. *Rev. Neurol.* 153, 244–250.
- De Groot, I. J. M., Post, M. W. M., van Heuveln, T., Van den Berg, L. H., and Lindeman, E. (2007). Cross-sectional and longitudinal correlations between disease progression and different health-related quality of life domains in persons with amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotroph. Lateral Scler.* 8, 356–361. doi: 10.1080/17482960701553949
- Elamin, M., Bede, P., Byrne, S., Jordan, N., Gallagher, L., Wynne, B., et al. (2013). Cognitive changes predict functional decline in ALS: a population-based longitudinal study. *Neurology* 80, 1590–1597. doi: 10.1212/WNL.0b013e31828f18ac
- Elamin, M., Phukan, J., Bede, P., Jordan, N., Byrne, S., Pender, N., et al. (2011). Executive dysfunction is a negative prognostic indicator in patients with ALS without dementia. *Neurology* 76, 1263–1269. doi: 10.1212/WNL.0b013e318214359f
- Fang, F., Valdimarsdóttir, U., Fürst, C. J., Hultman, C., Fall, K., Sparén, P., et al. (2008). Suicide among patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Brain J. Neurol.* 131, 2729–2733. doi: 10.1093/brain/awn161
- Felgoise, S. H., Feinberg, R., Stephens, H. E., Barkhaus, P., Boylan, K., Caress, J., et al. (2018). Amyotrophic lateral sclerosis-specific quality of life-short form (ALSSQOL-SF): a brief, reliable, and valid version of the ALSSQOL-R. *Muscle Nerve* 58, 646–654. doi: 10.1002/mus.26203
- Femiano, C., Trojsi, F., Caiazzo, G., Siciliano, M., Passaniti, C., Russo, A., et al. (2018). apathy is correlated with widespread diffusion tensor imaging (DTI) impairment in amyotrophic lateral sclerosis. *Behav. Neurol.* 2018:2635202. doi: 10.1155/2018/2635202
- Ferentinos, P., Paparrigopoulos, T., Rentzos, M., Zouvelou, V., Alexakis, T., and Evdokimidis, I. (2011). Prevalence of major depression in ALS: comparison of a semi-structured interview and four self-report measures. *Amyotroph. Lateral Scler.* 12, 297–302. doi: 10.3109/17482968.2011.556744
- Flaherty, C., Kraft, J., Brothers, A., Harrison, M., Legro, R. S., Manni, A., et al. (2017). The relationship between oestrogen and executive functioning in ALS females with emerging frontotemporal lobar degeneration (FTLD) supports a

- neuroendocrine model of FTL D attenuation. *Amyotroph. Lateral Scler. Front. Degener.* 18, 74–85. doi: 10.1080/21678421.2016.1249487
- Floeter, M. K., Bageac, D., Danielian, L. E., Braun, L. E., Traynor, B. J., and Kwan, J. Y. (2016). Longitudinal imaging in C9orf72 mutation carriers: relationship to phenotype. *NeuroImage Clin.* 12, 1035–1043. doi: 10.1016/j.nicl.2016.10.014
- Floeter, M. K., Traynor, B. J., Farren, J., Braun, L. E., Tierney, M., Wiggs, E. A., et al. (2017). Disease progression in C9orf72 mutation carriers. *Neurology* 89, 234–241. doi: 10.1212/WNL.00000000000004115
- Ganzini, L., Johnston, W. S., McFarland, B. H., Tolle, S. W., and Lee, M. A. (1998). Attitudes of patients with amyotrophic lateral sclerosis and their care givers toward assisted suicide. *N. Engl. J. Med.* 339, 967–973. doi: 10.1056/NEJM199810013391406
- Gauthier, A., Vignola, A., Calvo, A., Cavallo, E., Moglia, C., Sellitti, L., et al. (2007). A longitudinal study on quality of life and depression in ALS patient-caregiver couples. *Neurology* 68, 923–926. doi: 10.1212/01.wnl.0000257093.53430.a8
- Gibbons, Z. C., Richardson, A., Neary, D., and Snowden, J. S. (2008). Behaviour in amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotroph. Lateral Scler.* 9, 67–74. doi: 10.1080/17482960701642437
- Gibbons, Z. C., Snowden, J. S., Thompson, J. C., Happé, F., Richardson, A., and Neary, D. (2007). Inferring thought and action in motor neurone disease. *Neuropsychologia* 45, 1196–1207. doi: 10.1016/j.neuropsychologia.2006.10.008
- Gillingham, S. M., Yunusova, Y., Ganda, A., Rogaeva, E., Black, S. E., Stuss, D. T., et al. (2017). Assessing cognitive functioning in ALS: a focus on frontal lobe processes. *Amyotroph. Lateral Scler. Front. Degener.* 18, 182–192. doi: 10.1080/21678421.2016.1248977
- Giordana, M. T., Ferrero, P., Grifoni, S., Pellerino, A., Naldi, A., and Montuschi, A. (2011). Dementia and cognitive impairment in amyotrophic lateral sclerosis: a review. *Neurol. Sci.* 32, 9–16. doi: 10.1007/s10072-010-0439-6
- Girardi, A., MacPherson, S. E., and Abrahams, S. (2011). Deficits in emotional and social cognition in amyotrophic lateral sclerosis. *Neuropsychology* 25, 53–65. doi: 10.1037/a0020357
- Goldstein, L. H., Adamson, M., Jeffrey, L., Down, K., Barby, T., Wilson, C., et al. (1998). The psychological impact of MND on patients and carers. *J. Neurol. Sci.* 160(Suppl. 1), S114–S121.
- Goldstein, L. H., Atkins, L., Landau, S., Brown, R., and Leigh, P. N. (2006b). Predictors of psychological distress in carers of people with amyotrophic lateral sclerosis: a longitudinal study. *Psychol. Med.* 36, 865–875. doi: 10.1017/S0033291706007124
- Goldstein, L. H., Atkins, L., Landau, S., Brown, R. G., and Leigh, P. N. (2006a). Longitudinal predictors of psychological distress and self-esteem in people with ALS. *Neurology* 67, 1652–1658. doi: 10.1212/01.wnl.0000242886.91786.47
- Gordon, P. H., Delgado, D., Piquard, A., Bruneteau, G., Pradat, P.-F., Salachas, F., et al. (2011). The range and clinical impact of cognitive impairment in French patients with ALS: a cross-sectional study of neuropsychological test performance. *Amyotroph. Lateral Scler.* 12, 372–378. doi: 10.3109/17482968.2011.580847
- Govaarts, R., Beeldman, E., Kampelmacher, M. J., van Tol, M.-J., van den Berg, L. H., van der Kooij, A. J., et al. (2016). The frontotemporal syndrome of ALS is associated with poor survival. *J. Neurol.* 263, 2476–2483. doi: 10.1007/s00415-016-8290-1
- Grehl, T., Rupp, M., Budde, P., Tegenthoff, M., and Fangerau, H. (2011). Depression and QOL in patients with ALS: how do self-ratings and ratings by relatives differ? *Qual. Life Res. Int. J. Qual. Life Asp. Treat. Care Rehabil.* 20, 569–574. doi: 10.1007/s11136-010-9781-7
- Grossman, A. B., Woolley-Levine, S., Bradley, W. G., and Miller, R. G. (2007). Detecting neurobehavioral changes in amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotroph. Lateral Scler.* 8, 56–61. doi: 10.1080/17482960601044106
- Hammer, E. M., Häcker, S., Hautzinger, M., Meyer, T. D., and Kübler, A. (2008). Validity of the ALS-Depression-Inventory (ADI-12)—a new screening instrument for depressive disorders in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *J. Affect. Disord.* 109, 213–219. doi: 10.1016/j.jad.2007.11.012
- Hervieu-Bègue, M., Rouaud, O., Graule Petot, A., Catteau, A., and Giroud, M. (2016). Semantic memory assessment in 15 patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Rev. Neurol.* 172, 307–312. doi: 10.1016/j.neurol.2015.10.009
- Hillemecher, T., Grässel, E., Tigges, S., Bleich, S., Neundörfer, B., Kornhuber, J., et al. (2004). Depression and bulbar involvement in amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotroph. Lateral Scler. Mot. Neuron Disord.* 5, 245–249. doi: 10.1080/14660820410021294
- Houpt, J. L., Gould, B. S., and Norris, F. H. (1977). Psychological characteristics of patients with amyotrophic lateral sclerosis (ALS). *Psychosom. Med.* 39, 299–303.
- Hu, W. T., Shelnett, M., Wilson, A., Yarab, N., Kelly, C., Grossman, M., et al. (2013). Behavior matters—cognitive predictors of survival in amyotrophic lateral sclerosis. *PLoS One* 8:e57584. doi: 10.1371/journal.pone.0057584
- Irwin, D., Lippa, C. F., and Swearer, J. M. (2007). Cognition and amyotrophic lateral sclerosis (ALS). *Am. J. Alzheimers Dis. Other Dement.* 22, 300–312. doi: 10.1177/1533317507301613
- Iwasaki, Y., Kinoshita, M., Ikeda, K., Takamiya, K., and Shiojima, T. (1990). Neuropsychological dysfunctions in amyotrophic lateral sclerosis: relation to motor disabilities. *Int. J. Neurosci.* 54, 191–195. doi: 10.3109/00207459008986635
- Jakobsson Larsson, B., Nordin, K., and Nygren, I. (2016). Coping with amyotrophic lateral sclerosis: from diagnosis and during disease progression. *J. Neurol. Sci.* 361, 235–242. doi: 10.1016/j.jns.2015.12.042
- Jakobsson Larsson, B., Ozanne, A. G., Nordin, K., and Nygren, I. (2017). A prospective study of quality of life in amyotrophic lateral sclerosis patients. *Acta Neurol. Scand.* 136, 631–638. doi: 10.1111/ane.12774
- Jelsone-Swain, L., Persad, C., Votruba, K. L., Weisenbach, S. L., Johnson, T., Gruis, K. L., et al. (2012). The relationship between depressive symptoms, disease state, and cognition in amyotrophic lateral sclerosis. *Front. Psychol.* 3:542. doi: 10.3389/fpsyg.2012.00542
- Kamminga, J., Leslie, F. V. C., Hsieh, S., Caga, J., Mioshi, E., Hornberger, M., et al. (2016). Syntactic comprehension deficits across the FTD-ALS continuum. *Neurobiol. Aging* 41, 11–18. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2016.02.002
- Kasper, E., Schuster, C., Machts, J., Bittner, D., Vielhaber, S., Benecke, R., et al. (2015). Dysexecutive functioning in ALS patients and its clinical implications. *Amyotroph. Lateral Scler. Front. Degener.* 16, 160–171. doi: 10.3109/21678421.2015.1026267
- Kasper, E., Schuster, C., Machts, J., Kaufmann, J., Bittner, D., Vielhaber, S., et al. (2014). Microstructural white matter changes underlying cognitive and behavioural impairment in ALS—an in vivo study using DTI. *PLoS One* 9:e114543. doi: 10.1371/journal.pone.0114543
- Kasper, E., Zydatis, K., Schuster, C., Machts, J., Bittner, D., Kaufmann, J., et al. (2016). No change in executive performance in ALS patients: a longitudinal neuropsychological study. *Neurodegener. Dis.* 16, 184–191. doi: 10.1159/000440957
- Katon, W., Lin, E. H. B., and Kroenke, K. (2007). The association of depression and anxiety with medical symptom burden in patients with chronic medical illness. *Gen. Hosp. Psychiatr.* 29, 147–155. doi: 10.1016/j.genhosppsych.2006.11.005
- Kilani, M., Micallef, J., Soubrouillard, C., Rey-Lardiller, D., Demattei, C., Dib, M., et al. (2004). A longitudinal study of the evolution of cognitive function and affective state in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotroph. Lateral Scler. Mot. Neuron Disord.* 5, 46–54. doi: 10.1080/14660820310017560
- Kurt, A., Nijboer, F., Matuz, T., and Kübler, A. (2007). Depression and anxiety in individuals with amyotrophic lateral sclerosis: epidemiology and management. *CNS Drugs* 21, 279–291. doi: 10.2165/00023210-200721040-00003
- Lazarus, R. S., and Folkman, S. (1984). *Stress, Appraisal, and Coping*. New York, NY: Springer Publishing Company.
- Leslie, F. V. C., Hsieh, S., Caga, J., Savage, S. A., Mioshi, E., Hornberger, M., et al. (2015). Semantic deficits in amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotroph. Lateral Scler. Front. Degener.* 16, 46–53. doi: 10.3109/21678421.2014.987301
- Lillo, P., Mioshi, E., and Hodges, J. R. (2012). Caregiver burden in amyotrophic lateral sclerosis is more dependent on patients' behavioral changes than physical disability: a comparative study. *BMC Neurol.* 12:156. doi: 10.1186/1471-2377-12-156
- Lillo, P., Mioshi, E., Zoing, M. C., Kiernan, M. C., and Hodges, J. R. (2011). How common are behavioural changes in amyotrophic lateral sclerosis? *Amyotroph. Lateral Scler.* 12, 45–51. doi: 10.3109/17482968.2010.520718
- Lou, J.-S., Reeves, A., Benice, T., and Sexton, G. (2003). Fatigue and depression are associated with poor quality of life in ALS. *Neurology* 60, 122–123. doi: 10.1212/01.wnl.0000042781.22278.0a
- Lulé, D., Diekmann, V., Anders, S., Kassubek, J., Kübler, A., Ludolph, A. C., et al. (2007). Brain responses to emotional stimuli in patients with amyotrophic

- lateral sclerosis (ALS). *J. Neurol.* 254, 519–527. doi: 10.1007/s00415-006-0409-3
- Lulé, D., Häcker, S., Ludolph, A., Birbaumer, N., and Kübler, A. (2008). Depression and quality of life in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Dtsch. Arzteblatt Int.* 105, 397–403. doi: 10.3238/arztebl.2008.0397
- Lulé, D., Kurt, A., Jürgens, R., Kassubek, J., Diekmann, V., Kraft, E., et al. (2005). Emotional responding in amyotrophic lateral sclerosis. *J. Neurol.* 252, 1517–1524. doi: 10.1007/s00415-005-0907-8
- Lulé, D., Pauli, S., Altintas, E., Singer, U., Merk, T., Uttner, I., et al. (2012). Emotional adjustment in amyotrophic lateral sclerosis (ALS). *J. Neurol.* 259, 334–341. doi: 10.1007/s00415-011-6191-x
- Lulé, D. E., Aho-Ozhan, H. E. A., Vázquez, C., Weiland, U., Weishaupt, J. H., Otto, M., et al. (2018). Story of the ALS-FTD continuum retold: rather two distinct entities. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatr.* 90, 586–589. doi: 10.1136/jnnp-2018-318800
- Machts, J., Vielhaber, S., Kollwe, K., Petri, S., Kaufmann, J., and Schoenfeld, M. A. (2018). global hippocampal volume reductions and local CA1 shape deformations in amyotrophic lateral sclerosis. *Front. Neurol.* 9:565. doi: 10.3389/fneur.2018.00565
- Marconi, A., Meloni, G., Fossati, F., Lunetta, C., Bastianello, S., Melazzini, M., et al. (2012). Aggressiveness, sexuality, and obsessiveness in late stages of ALS patients and their effects on caregivers. *Amyotroph. Lateral Scler.* 13, 452–458. doi: 10.3109/17482968.2012.696658
- Matuz, T., Birbaumer, N., Hautzinger, M., and Kübler, A. (2010). Coping with amyotrophic lateral sclerosis: an integrative view. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatr.* 81, 893–898. doi: 10.1136/jnnp.2009.201285
- Matuz, T., Birbaumer, N., Hautzinger, M., and Kübler, A. (2015). Psychosocial adjustment to ALS: a longitudinal study. *Front. Psychol.* 6:1197. doi: 10.3389/fpsyg.2015.01197
- McElhiney, M., Rabkin, J. G., Goetz, R., Katz, J., Miller, R. G., Forshew, D. A., et al. (2014). Seeking a measure of clinically meaningful change in ALS. *Amyotroph. Lateral Scler. Degener.* 15, 398–405. doi: 10.3109/21678421.2014.942668
- McElhiney, M. C., Rabkin, J. G., Gordon, P. H., Goetz, R., and Mitsumoto, H. (2009). Prevalence of fatigue and depression in ALS patients and change over time. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatr.* 80, 1146–1149. doi: 10.1136/jnnp.2008.163246
- Meier, S. L., Charleston, A. J., and Tippett, L. J. (2010). Cognitive and behavioural deficits associated with the orbitomedial prefrontal cortex in amyotrophic lateral sclerosis. *Brain J. Neurol.* 133, 3444–3457. doi: 10.1093/brain/awq254
- Menke, R. A. L., Proudfoot, M., Talbot, K., and Turner, M. R. (2018). The two-year progression of structural and functional cerebral MRI in amyotrophic lateral sclerosis. *NeuroImage Clin.* 17, 953–961. doi: 10.1016/j.nicl.2017.12.025
- Miglioretti, M., Mazzini, L., Oggioni, G. D., Testa, L., and Monaco, F. (2008). Illness perceptions, mood and health-related quality of life in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *J. Psychosom. Res.* 65, 603–609. doi: 10.1016/j.jpsychores.2008.05.012
- Mioshi, E., Caga, J., Lillo, P., Hsieh, S., Ramsey, E., Devenney, E., et al. (2014). Neuropsychiatric changes precede classic motor symptoms in ALS and do not affect survival. *Neurology* 82, 149–155. doi: 10.1212/WNL.000000000000023
- Mioshi, E., Lillo, P., Yew, B., Hsieh, S., Savage, S., Hodges, J. R., et al. (2013). Cortical atrophy in ALS is critically associated with neuropsychiatric and cognitive changes. *Neurology* 80, 1117–1123. doi: 10.1212/WNL.0b013e31828869da
- Montuschi, A., Iazzolino, B., Calvo, A., Moglia, C., Lopiano, L., Restagno, G., et al. (2015). Cognitive correlates in amyotrophic lateral sclerosis: a population-based study in Italy. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatr.* 86, 168–173. doi: 10.1136/jnnp-2013-307223
- Moos, R. H., and Holahan, C. J. (2007). “Adaptive tasks and methods of coping with illness and disability,” in *Coping with Chronic Illness and Disability – Theoretical, Empirical, and Clinical Aspects*. ed E. Martz and H. Livneh. (New York, NY: Springer), 107–126.
- Moss-Morris, R. (2013). Adjusting to chronic illness: time for a unified theory. *Br. J. Health Psychol.* 18, 681–686. doi: 10.1111/bjhp.12072
- Murphy, J., Factor-Litvak, P., Goetz, R., Lomen-Hoerth, C., Nagy, P. L., Hupf, J., et al. (2016). Cognitive-behavioral screening reveals prevalent impairment in a large multicenter ALS cohort. *Neurology* 86, 813–820. doi: 10.1212/WNL.0000000000002305
- Murphy, J., Henry, R., and Lomen-Hoerth, C. (2007). Establishing subtypes of the continuum of frontal lobe impairment in amyotrophic lateral sclerosis. *Arch. Neurol.* 64, 330–334. doi: 10.1001/archneur.64.3.330
- Murphy, J. M., Henry, R. G., Langmore, S., Kramer, J. H., Miller, B. L., and Lomen-Hoerth, C. (2007). Continuum of frontal lobe impairment in amyotrophic lateral sclerosis. *Arch. Neurol.* 64, 530–534. doi: 10.1001/archneur.64.4.530
- Neary, D., Snowden, J. S., and Mann, D. M. (2000). Cognitive change in motor neurone disease/amyotrophic lateral sclerosis (MND/ALS). *J. Neurol. Sci.* 180, 15–20. doi: 10.1016/s0022-510x(00)00425-1
- Norris, L., Que, G., and Bayat, E. (2010). Psychiatric aspects of amyotrophic lateral sclerosis (ALS). *Curr. Psychiatry Rep.* 12, 239–245. doi: 10.1007/s11920-010-0118-6
- Oh, S. I., Oh, K. W., Kim, H. J., Park, J. S., and Kim, S. H. (2016). Impaired perception of emotional expression in amyotrophic lateral sclerosis. *J. Clin. Neurol. Seoul Korea* 12, 295–300. doi: 10.3988/jcn.2016.12.3.295
- Ohta, Y., Sato, K., Takemoto, M., Takahashi, Y., Morihara, R., Nakano, Y., et al. (2017). Behavioral and affective features of amyotrophic lateral sclerosis patients. *J. Neurol. Sci.* 381, 119–125. doi: 10.1016/j.jns.2017.08.024
- Olney, R. K., Murphy, J., Forshew, D., Garwood, E., Miller, B. L., Langmore, S., et al. (2005). The effects of executive and behavioral dysfunction on the course of ALS. *Neurology* 65, 1774–1777. doi: 10.1212/01.wnl.0000188759.87240.8b
- Pagnini, F., Simmons, Z., Corbo, M., and Molinari, E. (2012). Amyotrophic lateral sclerosis: time for research on psychological intervention? *Amyotroph. Lateral Scler.* 13, 416–417. doi: 10.3109/17482968.2011.653572
- Palmieri, A., Mento, G., Calvo, V., Querin, G., D’Ascenzo, C., Volpato, C., et al. (2015). Female gender doubles executive dysfunction risk in ALS: a case-control study in 165 patients. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatr.* 86, 574–579. doi: 10.1136/jnnp-2014-307654
- Palmieri, A., Naccarato, M., Abrahams, S., Bonato, M., D’Ascenzo, C., Balestreri, S., et al. (2010). Right hemisphere dysfunction and emotional processing in ALS: an fMRI study. *J. Neurol.* 257, 1970–1978. doi: 10.1007/s00415-010-5640-2
- Papps, B., Abrahams, S., Wicks, P., Leigh, P. N., and Goldstein, L. H. (2005). Changes in memory for emotional material in amyotrophic lateral sclerosis (ALS). *Neuropsychologia* 43, 1107–1114. doi: 10.1016/j.neuropsychologia.2004.11.027
- Phukan, J., Elamin, M., Bede, P., Jordan, N., Gallagher, L., Byrne, S., et al. (2012). The syndrome of cognitive impairment in amyotrophic lateral sclerosis: a population-based study. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatr.* 83, 102–108. doi: 10.1136/jnnp-2011-300188
- Pisa, F. E., Logroscino, G., Casetta, A., Cecotti, L., Verriello, L., Bratina, A., et al. (2015). The use of antidepressant medication before and after the diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis: a population-based cohort study. *Neuroepidemiology* 44, 91–98. doi: 10.1159/000374119
- Poletti, B., Solca, F., Carelli, L., Faini, A., Madotto, F., Lafronza, A., et al. (2018). Cognitive-behavioral longitudinal assessment in ALS: the Italian Edinburgh Cognitive and Behavioral ALS screen (ECAS). *Amyotroph. Lateral Scler. Front. Degener.* 19, 387–395. doi: 10.1080/21678421.2018.1473443
- Raaphorst, J., de Visser, M., Linssen, W. H. J. P., de Haan, R. J., and Schmand, B. (2010). The cognitive profile of amyotrophic lateral sclerosis: a meta-analysis. *Amyotroph. Lateral Scler.* 11, 27–37. doi: 10.3109/17482960802645008
- Raaphorst, J., van Tol, M. J., de Visser, M., van der Kooij, A. J., Majoie, C. B., van den Berg, L. H., et al. (2015). Prose memory impairment in amyotrophic lateral sclerosis patients is related to hippocampus volume. *Eur. J. Neurol.* 22, 547–554. doi: 10.1111/ene.12615
- Rabkin, J., Goetz, R., Murphy, J. M., Factor-Litvak, P., Mitsumoto, H., and ALS Cosmos Study Group, (2016). Cognitive impairment, behavioral impairment, depression, and wish to die in an ALS cohort. *Neurology* 87, 1320–1328. doi: 10.1212/WNL.0000000000003035
- Rabkin, J. G., Albert, S. M., Del Bene, M. L., O’Sullivan, I., Tider, T., Rowland, L. P., et al. (2005). Prevalence of depressive disorders and change over time in late-stage ALS. *Neurology* 65, 62–67. doi: 10.1212/01.wnl.0000167187.14501.0c
- Rabkin, J. G., Albert, S. M., Rowland, L. P., and Mitsumoto, H. (2009). How common is depression among ALS caregivers? a longitudinal study. *Amyotroph. Lateral Scler.* 10, 448–455. doi: 10.1080/17482960802459889
- Rabkin, J. G., Goetz, R., Factor-Litvak, P., Hupf, J., McElhiney, M., Singleton, J., et al. (2015). Depression and wish to die in a multicenter cohort of ALS patients.

- Amyotroph. Lateral Scler. Front. Degener.* 16, 265–273. doi: 10.3109/21678421.2014.980428
- Rabkin, J. G., Wagner, G. J., and Del Bene, M. (2000). Resilience and distress among amyotrophic lateral sclerosis patients and caregivers. *Psychosom. Med.* 62, 271–279. doi: 10.1097/00006842-200003000-00020
- Radakovic, R., Stephenson, L., Newton, J., Crockford, C., Swingler, R., Chandran, S., et al. (2017). Multidimensional apathy and executive dysfunction in amyotrophic lateral sclerosis. *Cortex J. Devoted Study Nerv. Syst. Behav.* 94, 142–151. doi: 10.1016/j.cortex.2017.06.023
- Ringholz, G. M., Appel, S. H., Bradshaw, M., Cooke, N. A., Mosnik, D. M., and Schulz, P. E. (2005). Prevalence and patterns of cognitive impairment in sporadic ALS. *Neurology* 65, 586–590. doi: 10.1212/01.wnl.0000172911.39167.b6
- Roach, A. R., Averill, A. J., Segerstrom, S. C., and Kasarskis, E. J. (2009). The dynamics of quality of life in ALS patients and caregivers. *Ann. Behav. Med. Publ. Soc. Behav. Med.* 37, 197–206. doi: 10.1007/s12160-009-9092-9
- Roberts-South, A., Findlater, K., Strong, M. J., and Orange, J. B. (2012). Longitudinal changes in discourse production in amyotrophic lateral sclerosis. *Semin. Speech Lang.* 33, 79–94. doi: 10.1055/s-0031-1301165
- Robinson, K. M., Lacey, S. C., Grugan, P., Glosser, G., Grossman, M., and McCluskey, L. F. (2006). Cognitive functioning in sporadic amyotrophic lateral sclerosis: a six month longitudinal study. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatr.* 77, 668–670. doi: 10.1136/jnnp.2005.073403
- Roos, E., Mariosa, D., Ingre, C., Lundholm, C., Wirdefeldt, K., Roos, P. M., et al. (2016). Depression in amyotrophic lateral sclerosis. *Neurology* 86, 2271–2277. doi: 10.1212/WNL.0000000000002671
- Roy-Bellina, S., Brunel, H., Almohsen, C., Gely-Nargeot, M., Carton, S., and Camu, W. (2008). Alexithymia in amyotrophic lateral sclerosis. *Neuropsychol. Approach. J. Neurol.* 255:51.
- Saberi, S., Stauffer, J. E., Schulte, D. J., and Ravits, J. (2015). neuropathology of amyotrophic lateral sclerosis and its variants. *Neurol. Clin.* 33, 855–876. doi: 10.1016/j.ncl.2015.07.012
- Sandstedt, P., Johansson, S., Ytterberg, C., Ingre, C., Holmqvist, L. W., and Kierkegaard, M. (2016). Predictors of health-related quality of life in people with amyotrophic lateral sclerosis. *J. Neurol. Sci.* 370, 269–273. doi: 10.1016/j.jns.2016.09.034
- Sarro, L., Agosta, F., Canu, E., Riva, N., Prella, A., Copetti, M., et al. (2011). Cognitive functions and white matter tract damage in amyotrophic lateral sclerosis: a diffusion tensor tractography study. *AJNR Am. J. Neuroradiol.* 32, 1866–1872. doi: 10.3174/ajnr.A2658
- Schreiber, H., Gaigalat, T., Wiedemuth-Catrinescu, U., Graf, M., Uttner, I., Muche, R., et al. (2005). Cognitive function in bulbar- and spinal-onset amyotrophic lateral sclerosis. a longitudinal study in 52 patients. *J. Neurol.* 252, 772–781. doi: 10.1007/s00415-005-0739-6
- Schuster, C., Kasper, E., Dyrba, M., Machts, J., Bittner, D., Kaufmann, J., et al. (2014a). Cortical thinning and its relation to cognition in amyotrophic lateral sclerosis. *Neurobiol. Aging* 35, 240–246. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2013.07.020
- Schuster, C., Kasper, E., Machts, J., Bittner, D., Kaufmann, J., Benecke, R., et al. (2014b). Longitudinal course of cortical thickness decline in amyotrophic lateral sclerosis. *J. Neurol.* 261, 1871–1880. doi: 10.1007/s00415-014-7426-4
- Sedda, A. (2014). Disorders of emotional processing in amyotrophic lateral sclerosis. *Curr. Opin. Neurol.* 27, 659–665. doi: 10.1097/WCO.0000000000000147
- Siciliano, M., Santangelo, G., Trojsi, F., Di Somma, C., Patrone, M., Femiano, C., et al. (2017). Coping strategies and psychological distress in caregivers of patients with amyotrophic lateral sclerosis (ALS). *Amyotroph. Lateral Scler. Front. Degener.* 18, 367–377. doi: 10.1080/21678421.2017.1285316
- Simmons, Z. (2015). Patient-perceived outcomes and quality of life in ALS. *Neurother. J. Am. Soc. Exp. Neurother.* 12, 394–402. doi: 10.1007/s13311-014-0322-x
- Sterling, L. E., Jawaid, A., Salamone, A. R., Murthy, S. B., Mosnik, D. M., McDowell, E., et al. (2010). Association between dysarthria and cognitive impairment in ALS: a prospective study. *Amyotroph. Lateral Scler. Front. Degener.* 11, 46–51. doi: 10.3109/17482960903207997
- Stojkovic, T., Stefanova, E., Pekmezovic, T., Peric, S., and Stevic, Z. (2016). Executive dysfunction and survival in patients with amyotrophic lateral sclerosis: preliminary report from a serbian centre for motor neuron disease. *Amyotroph. Lateral Scler. Front. Degener.* 17, 543–547. doi: 10.1080/21678421.2016.1211148
- Strong, M. J. (2017). Revisiting the concept of amyotrophic lateral sclerosis as a multisystems disorder of limited phenotypic expression. *Curr. Opin. Neurol.* 30, 599–607. doi: 10.1097/WCO.0000000000000488
- Strong, M. J., Grace, G. M., Orange, J. B., Leeper, H. A., Menon, R. S., and Aere, C. (1999). A prospective study of cognitive impairment in ALS. *Neurology* 53, 1665–1670.
- Strutt, A. M., Palcic, J., Wager, J. G., Titus, C., Macadam, C., Brown, J., et al. (2012). Cognition, behavior, and respiratory function in amyotrophic lateral sclerosis. *ISRN Neurol.* 2012:912123. doi: 10.5402/2012/912123
- Taylor, L., Wicks, P., Leigh, P. N., and Goldstein, L. H. (2010). Prevalence of depression in amyotrophic lateral sclerosis and other motor disorders. *Eur. J. Neurol.* 17, 1047–1053. doi: 10.1111/j.1468-1331.2010.02960.x
- Terada, T., Obi, T., Yoshizumi, M., Murai, T., Miyajima, H., and Mizoguchi, K. (2011). Frontal lobe-mediated behavioral changes in amyotrophic lateral sclerosis: are they independent of physical disabilities? *J. Neurol. Sci.* 309, 136–140. doi: 10.1016/j.jns.2011.06.049
- Thakore, N. J., and Pioro, E. P. (2016). Depression in ALS in a large self-reporting cohort. *Neurology* 86, 1031–1038. doi: 10.1212/WNL.0000000000002465
- Tremolizzo, L., Pellegrini, A., Susani, E., Lunetta, C., Woolley, S. C., Ferrarese, C., et al. (2016). Behavioural but not cognitive impairment is a determinant of caregiver burden in amyotrophic lateral sclerosis. *Eur. Neurol.* 75, 191–194. doi: 10.1159/000445110
- Trojsi, F., Di Nardo, F., Santangelo, G., Siciliano, M., Femiano, C., Passaniti, C., et al. (2017). Resting state fMRI correlates of Theory of Mind impairment in amyotrophic lateral sclerosis. *Cortex* 97, 1–16. doi: 10.1016/j.cortex.2017.09.016
- Trojsi, F., Siciliano, M., Russo, A., Passaniti, C., Femiano, C., Ferrantino, T., et al. (2016). Theory of mind and its neuropsychological and quality of life correlates in the early stages of amyotrophic lateral sclerosis. *Front. Psychol.* 7:1934. doi: 10.3389/fpsyg.2016.01934
- Tsujimoto, M., Senda, J., Ishihara, T., Niimi, Y., Kawai, Y., Atsuta, N., et al. (2011). Behavioral changes in early ALS correlate with voxel-based morphometry and diffusion tensor imaging. *J. Neurol. Sci.* 307, 34–40. doi: 10.1016/j.jns.2011.05.025
- Turner, M. R., Goldacre, R., Talbot, K., and Goldacre, M. J. (2016). Psychiatric disorders prior to amyotrophic lateral sclerosis. *Ann. Neurol.* 80, 935–938. doi: 10.1002/ana.24801
- Unglik, J., Bungener, C., Delgadillo, D., Salachas, F., Pradat, P. F., Bruneteau, G., et al. (2018). Emotional feeling in patients suffering from amyotrophic lateral sclerosis. *Geriatr. Psychol. Neuropsychiatr. Vieil.* 16, 414–422. doi: 10.1684/pnv.2018.0762
- van der Hulst, E.-J., Bak, T. H., and Abrahams, S. (2015). Impaired affective and cognitive theory of mind and behavioural change in amyotrophic lateral sclerosis. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 86, 1208–1215. doi: 10.1136/jnnp-2014-309290
- Verschuere, A., Kianimehr, G., Belingher, C., Salort-Campana, E., Loundou, A., Grapperon, A.-M., et al. (2018). Wish to die and reasons for living among patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotroph. Lateral Scler. Front. Degener.* 20, 68–73. doi: 10.1080/21678421.2018.1530265
- Verstraete, E., Veldink, J. H., Hendrikse, J., Schelhaas, H. J., van den Heuvel, M. P., and van den Berg, L. H. (2012). Structural MRI reveals cortical thinning in amyotrophic lateral sclerosis. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 83, 383–388. doi: 10.1136/jnnp-2011-300909
- Vignola, A., Guzzo, A., Calvo, A., Moglia, C., Pessia, A., Cavallo, E., et al. (2008). Anxiety undermines quality of life in ALS patients and caregivers. *Eur. J. Neurol.* 15, 1231–1236. doi: 10.1111/j.1468-1331.2008.02303.x
- Watermeyer, T. J., Brown, R. G., Sidle, K. C. L., Oliver, D. J., Allen, C., Karlsson, J., et al. (2015). Executive dysfunction predicts social cognition impairment in amyotrophic lateral sclerosis. *J. Neurol.* 262, 1681–1690. doi: 10.1007/s00415-015-7761-0
- Wei, Q., Chen, X., Cao, B., Ou, R., Zhao, B., Wu, Y., et al. (2016). Associations between neuropsychiatric symptoms and cognition in Chinese patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotroph. Lateral Scler. Front. Degener.* 17, 358–365. doi: 10.3109/21678421.2016.1154574

- Wicks, P., Abrahams, S., Masi, D., Hejda-Forde, S., Leigh, P. N., and Goldstein, L. H. (2007). Prevalence of depression in a 12-month consecutive sample of patients with ALS. *Eur. J. Neurol.* 14, 993–1001. doi: 10.1111/j.1468-1331.2007.01843.x
- Witgert, M., Salamone, A. R., Strutt, A. M., Jawaid, A., Massman, P. J., Bradshaw, M., et al. (2010). Frontal-lobe mediated behavioral dysfunction in amyotrophic lateral sclerosis. *Eur. J. Neurol.* 17, 103–110. doi: 10.1111/j.1468-1331.2009.02801.x
- Woolley, S., Goetz, R., Factor-Litvak, P., Murphy, J., Hupf, J., Lomen-Hoerth, C., et al. (2018). Longitudinal screening detects cognitive stability and behavioral deterioration in ALS patients. *Behav. Neurol.* 2018:5969137. doi: 10.1155/2018/5969137
- Woolley, S. C., and Katz, J. S. (2008). Cognitive and behavioral impairment in amyotrophic lateral sclerosis. *Phys. Med. Rehabil. Clin. N. Am.* 19, 607–617. doi: 10.1016/j.pmr.2008.04.002
- Woolley, S. C., Moore, D. H., and Katz, J. S. (2010). Insight in ALS: awareness of behavioral change in patients with and without FTD. *Amyotroph. Lateral Scler.* 11, 52–56. doi: 10.3109/17482960903171110
- Woolley, S. C., and Rush, B. K. (2017). Considerations for clinical neuropsychological evaluation in amyotrophic lateral sclerosis. *Arch. Clin. Neuropsychol.* 32, 906–916. doi: 10.1093/arclin/acx089
- Woolley, S. C., Zhang, Y., Schuff, N., Weiner, M. W., and Katz, J. S. (2011). Neuroanatomical correlates of apathy in ALS using 4 Tesla diffusion tensor MRI. *Amyotroph. Lateral Scler.* 12, 52–58. doi: 10.3109/17482968.2010.521842
- Xu, Z., Alruwaili, A. R. S., Henderson, R. D., and McCombe, P. A. (2017). Screening for cognitive and behavioural impairment in amyotrophic lateral sclerosis: frequency of abnormality and effect on survival. *J. Neurol. Sci.* 376, 16–23. doi: 10.1016/j.jns.2017.02.061
- Zago, S., Poletti, B., Morelli, C., Doretti, A., and Silani, V. (2011). Amyotrophic lateral sclerosis and frontotemporal dementia (ALS-FTD). *Arch. Ital. Biol.* 149, 39–56. doi: 10.4449/aib.v149i1.1263
- Zaloni, I., Christidi, F., Paraskevas, G., Zabelis, T., Evdokimidis, I., and Kararizou, E. (2012). Can executive cognitive measures differentiate between patients with spinal- and bulbar-onset amyotrophic lateral sclerosis? *Arch. Clin. Neuropsychol.* 27, 348–354. doi: 10.1093/arclin/acs031
- Zimmerman, E. K., Eslinger, P. J., Simmons, Z., and Barrett, A. M. (2007). Emotional perception deficits in amyotrophic lateral sclerosis. *Cogn. Behav. Neurol.* 20, 79–82. doi: 10.1097/WNN.0b013e31804c700b

**Conflict of Interest Statement:** The authors declare that the research was conducted in the absence of any commercial or financial relationships that could be construed as a potential conflict of interest.

Copyright © 2019 Benbrika, Desgranges, Eustache and Viader. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License (CC BY). The use, distribution or reproduction in other forums is permitted, provided the original author(s) and the copyright owner(s) are credited and that the original publication in this journal is cited, in accordance with accepted academic practice. No use, distribution or reproduction is permitted which does not comply with these terms.

### **III. ETUDES REALISEES**



### **3.1. PROBLEMATIQUES, OBJECTIFS ET CONTEXTE DE REALISATION DES ETUDES**

#### **3.1.1. Problématiques**

Nous venons de décrire les manifestations motrices mais aussi et surtout extra-motrices rencontrées dans la SLA. Depuis son identification par le Pr Charcot (1825) les connaissances sur la clinique, la physiopathologie, les atteintes cérébrales dans la SLA se sont étoffées. Initialement décrite comme une maladie neurologique pure, il est actuellement admis que dans bien des situations cliniques les atteintes non neurologiques sont présentes voire importantes. Les manifestations extra-motrices sont multiples affectant plusieurs domaines : la cognition, le comportement, la perception et le traitement des émotions et la théorie de l'esprit.

L'atteinte cognitive est caractérisée essentiellement par une altération des fonctions exécutives marquée par une modification de la flexibilité mentale, objectivée par des tests de fluence verbale notamment, et de l'inhibition. Les changements de comportement sont aussi rapportés chez près d'un tiers des patients avec en premier lieu l'apparition d'une apathie ou d'une désinhibition. La reconnaissance des émotions faciales et l'identification de la prosodie vocale sont aussi altérées avec un défaut de jugement de valence émotionnelle rapporté. Parallèlement à cela, il est de plus en plus décrit une atteinte de la théorie de l'esprit chez ces patients avec altération de la partie cognitive mais aussi affective. Cependant, d'autres domaines ont été moins étudiés comme par exemple les capacités de mémoire épisodique dans la maladie ou encore la capacité des patients à identifier leurs propres émotions. De plus, si les données concernant ces troubles sont globalement bien établies au moment du diagnostic, l'évolution de ces manifestations au cours de la maladie reste encore mal connue. Les résultats des premières études longitudinales à ce sujet rapportent des résultats contradictoires allant parfois dans le sens d'une stabilité de ces troubles ce qui vient ébranler la pensée intuitive selon laquelle devant le caractère neurodégénératif de la maladie on s'attendrait à une dégradation de toutes les fonctions initialement perturbées. De plus ces études longitudinales restent peu nombreuses du fait notamment des difficultés méthodologiques à mener ce type d'études chez les patients SLA.

Nous avons vu que la SLA était une maladie grave impactant sévèrement les capacités fonctionnelles du patient ainsi que sa durée de vie. Nous avons aussi rapporté que contrairement à ce que l'on pourrait anticiper, à savoir un effondrement psychologique constant dès l'annonce du diagnostic, les études montrent que, d'une part la fréquence des troubles psychologiques notamment anxieux et dépressifs est faible dans cette population, et que d'autre part la qualité de vie des sujets, évaluée par des questionnaires spécifiques, reste souvent bonne. Plusieurs hypothèses ont été évoquées pour expliquer cette bonne adaptation à la maladie : déni des troubles de la part des patients, personnalité pré morbide particulière, utilisation de stratégies de coping centrées sur la résolution de problème.... Mais ces hypothèses ne répondent pas au fait que cette réaction psychologique paraît particulière et spécifique à la SLA. En effet dans bien d'autres maladies neurologiques la fréquence des manifestations anxieuses ou dépressives est grande (comme dans la sclérose en plaque ou la maladie de Parkinson). De plus, malgré une dégradation physique progressive confinant les patients dans un grand handicap, l'état psychologique semble peu se modifier interrogeant encore plus sur les capacités des patients à gérer affectivement leur maladie.

Les études se sont aussi intéressées aux déterminants des différentes atteintes. Par exemple le lien entre la forme clinique et la fréquence des troubles cognitifs, le lien entre les fonctions exécutives et la théorie de l'esprit, le lien entre l'état neurologique et psychologique. Les résultats sont souvent contradictoires et méritent d'être précisés.

L'essor des outils d'imagerie a permis d'avoir une vision plus précise sur les atteintes structurales de la substance grise dans la SLA. Il est maintenant bien admis qu'à l'état de base, il existe une réduction de la substance grise (volume et épaisseur corticale) en regard des régions motrices mais aussi de plusieurs régions non-motrices. Il existe quelques divergences parfois en lien essentiellement avec les phénotypes multiples chez les patients (formes neurologiques diverses, présence ou non de troubles cognitifs). De plus, les études longitudinales notamment sur l'épaisseur corticale restent peu nombreuses même si une tendance semble émerger à savoir que la substance grise continue à se réduire notamment dans les aires non motrices.

Le substratum cérébral anatomique des manifestations extra-motrices dans la SLA reste encore mal connu avec peu d'études recherchant les corrélats neuro-anatomiques des atteintes

cognitives ou émotionnelles. Cela est d'autant plus vrai en ce qui concerne la recherche de corrélations entre l'évolution des lésions cérébrales et celle des atteintes non motrices.

Ainsi, pour résumer, si les phénotypes neurologiques de la SLA sont aujourd'hui bien caractérisés, la connaissance des atteintes extra-motrices reste incomplète : les déficits cognitifs se limitent-ils aux fonctions exécutives? Quel est réellement l'état psychologique des patients et l'apparente capacité de beaucoup de patients à s'adapter à la maladie ne peut-elle pas être expliquée par la maladie elle-même ? Les patients ne pourraient-ils pas avoir aussi une altération de leurs propres émotions ce qui pourrait expliquer leurs réactions psychologiques? Quels sont les liens entre manifestations motrices et extra-motrices d'une part, et des différentes atteintes extra-motrices entre elles d'autre part ? Quel est le devenir des atteintes cognitives et comportementales et de l'état psychologique avec l'évolution de la maladie ?

Les données de neuro-imagerie sont d'un grand apport d'abord clinique en aidant au diagnostic, et ensuite en recherche en contribuant à une meilleure compréhension de la physiopathologie. Dans la SLA, les connaissances au sujet de l'évolution de l'atteinte anatomique avec le temps et des liens entre manifestations extra-motrices et atteinte structurale doivent être renforcées.

### **3.1.2. Objectifs**

Les objectifs de notre travail visent à répondre aux différentes questions persistantes dans le domaine des connaissances sur la SLA en ce qui concerne les atteintes extra-motrices, l'état psychologique des patients et les altérations de la substance grise.

Dans notre **étude n°1**, intitulée « *Longitudinal study of extra-motor manifestations in ALS: Clinical and imaging data* », nous nous sommes intéressés à :

- Décrire les différentes manifestations extra-motrices et psychiatriques chez un groupe de patients à l'état de base comparativement à un groupe témoin.
- Etudier l'évolution de ces différentes manifestations lors d'une évaluation de suivi des patients.

- Décrire le pattern d'atteinte de l'épaisseur corticale à l'état de base chez nos patients comparativement à un groupe contrôle.
- Etudier l'évolution de l'atteinte de l'épaisseur corticale lors de l'évolution de la maladie.
- Rechercher des corrélations entre les fonctions cliniques déficitaires et l'épaisseur corticale à l'état de base et lors du suivi.

Dans notre **étude n°2**, intitulée « *Alexithymia in amyotrophic Lateral Sclerosis and its neural correlates* », nous nous sommes intéressés à :

- Explorer la capacité à percevoir ses propres émotions via la mesure du niveau d'alexithymie chez un groupe de patients comparativement à un groupe témoin.
- Rechercher les corrélations entre le niveau d'alexithymie et le volume de substance grise.

### **3.1.3. Contexte de réalisation des études**

Notre travail s'intègre dans le cadre d'un Protocole de Recherche Clinique, le PHRC **SLAMEM**, dont l'intitulé était « **Troubles cognitifs et émotionnels dans la Sclérose Latérale Amyotrophique : étude neuropsychologique, en imagerie et neuropathologique** ». Il s'agissait d'un PHRC inter-régional englobant les CHU de Caen et Rouen mais dont le promoteur principal était le CHU de Caen. L'investigateur coordinateur était le Pr. VIADER. Les patients avaient leurs évaluations neuropsychologique et clinique au sein du CHU de Caen et passaient les examens d'imagerie (IRM anatomique et fonctionnelle et imagerie métabolique) au centre Cyceron à Caen. Le protocole a commencé en janvier 2009 et s'est terminé en janvier 2016. Ont été inclus 55 patients SLA et 6 patients SLA-DFT.

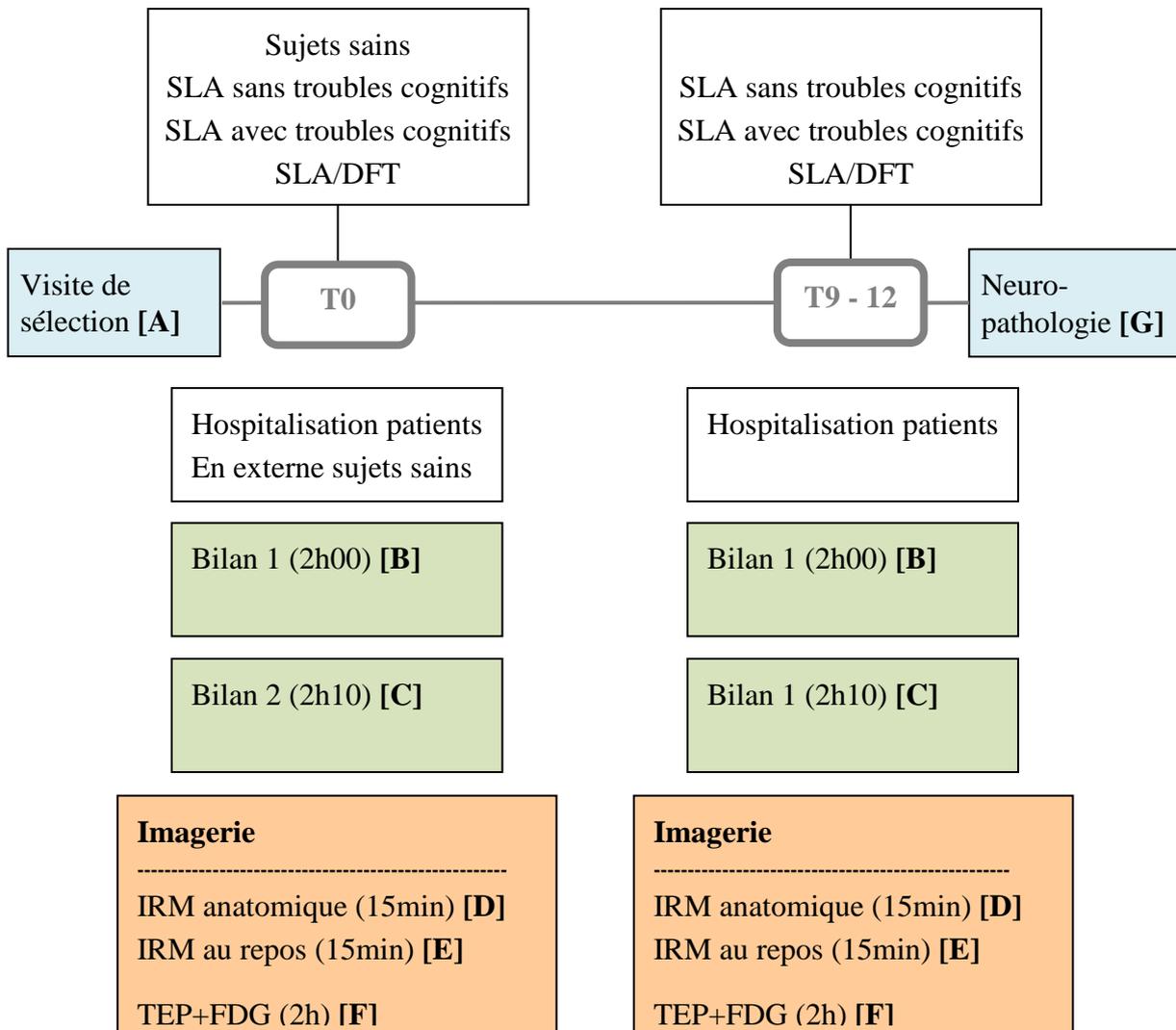
Les objectifs de ce PHRC étaient d'étudier :

- La nature et l'intensité des troubles cognitifs et émotionnels.
- Le profil métabolique et l'atrophie cérébrale.

### *Etudes réalisées*

- Les atteintes neuro-pathologiques chez les patients décédés ayant donné leur accord au préalable afin de quantifier la perte neuronale et les inclusions ubiquitine.
- Les liens entre les données cognitives, métaboliques et anatomiques obtenues au moment du diagnostic de la maladie et 9 à 12 mois plus tard ainsi que les données neuropathologiques à partir d'une étude de corrélation.

Les différentes étapes et modalités du protocole sont décrites ci-dessous (Figure 5). Pour notre thèse, nous nous sommes servis des données neuropsychologiques, cliniques et d'IRM anatomique.



**Figure 5 : Déroulement du protocole SLAMEM**

*IRM: imagerie par résonance magnétique, f: fonctionnelle ; TEP-FDG : tomographie par émission de position au glucose fluoré.*

## **3.2. ETUDE N°1: LONGITUDINAL STUDY OF EXTRA-MOTOR MANIFESTATIONS IN ALS: CLINICAL AND IMAGING DATA**

### **3.2.1. Résumé de l'article en français**

#### **3.2.1.1. Contexte**

Nous avons réalisé cette étude avec un désir d'approfondir les connaissances dans le champ de la SLA et particulièrement de mieux préciser les atteintes extra-motrices possibles, leurs évolutions avec le temps, les différents corrélats cliniques, les modifications anatomiques cérébrales ainsi que leurs liens avec les changements cognitifs, émotionnels et psychologiques.

#### **3.2.1.2. Méthodologie**

Nous nous sommes intéressés à la description des manifestations extra-motrices dans la SLA à l'état de base chez un groupe de 43 patients comparativement à un groupe témoin de 28 sujets et 9 à 12 mois plus tard chez 21 des patients initialement inclus. Outre l'exploration des fonctions exécutives (par les tests des fluences verbales-FV, le Trail Making Test-TMT, la séquence chiffre lettre-Seq LC et le Hayling test), nous avons notamment recherché si la mémoire épisodique (via le test California Verbal Learning Test-CVLT) et visuelle (via le test the Doors and People) ainsi que la reconnaissance des émotions faciales (via le Face Eyes Test en identifiant les émotions de base et les émotions complexes) étaient perturbées au moment de l'inclusion et lors du suivi. Les sujets ont eu une évaluation psychologique au moyen des échelles de dépression (BDI) et d'anxiété état et trait (STAI-Y 1 et 2). Nous avons apprécié l'évolution avec le temps des différentes performances. Trois types de corrélations ont été recherchées : 1) entre les paramètres neurologiques et les données cognitives, émotionnelles et psychologiques ; 2) entre les fonctions cognitives et les performances de reconnaissance émotionnelle ainsi que l'état psychologique ; 3) entre l'état psychologique et la reconnaissance émotionnelle. Nous avons aussi analysé l'épaisseur corticale chez les patients (aux deux temps d'évaluation) ainsi que chez les témoins (uniquement au premier temps d'évaluation). Nous nous sommes penchés sur les atteintes de l'épaisseur corticale à l'état de base chez nos patients et l'évolution de cette atteinte avec le temps. Nous avons enfin recherché s'il y avait des corrélations chez nos patients entre : 1) l'épaisseur corticale et les

variables cliniques pathologiques et 2) le changement de l'épaisseur corticale et celui des différentes variables cliniques pathologiques.

### **3.2.1.3. Résultats**

Nos résultats principaux montraient :

- A l'état de base : 40 % de nos patients avaient un dysfonctionnement cognitif avec déficits à au moins deux fonctions cognitives. Les patients avaient des scores significativement plus bas comparativement aux témoins au TMT, au test de fluence verbal par lettre et au Hayling test. Les performances aux tests de mémoire épisodique verbale et visuelle étaient préservées. Seuls 8 % (n=3) des patients étaient déficitaires au test de mémoire verbale et aucun ne l'était au test de mémoire visuelle. Les patients avaient des scores altérés à la reconnaissance des émotions faciales complexes. Ils avaient des scores significativement plus élevés que les témoins à l'échelle de dépression et anxiété état. Des corrélations positives significatives ont été objectivées entre les scores à l'échelle de dépression et ceux à la reconnaissance des émotions faciales d'une part, et négatives entre le temps de réalisation du TMT et l'indice de fluence verbale et les performances en reconnaissance émotionnelle d'autre part. Concernant les données d'imagerie, l'épaisseur corticale a été trouvée réduite chez nos patients au niveau des aires motrices (gyrus précentral) et extra-motrices incluant les cortex préfrontal, temporal supérieur et inférieur, pariétal supérieur et occipital. Des corrélations significatives ont été trouvées : 1) négatives entre le temps de réalisation du TMT et l'épaisseur corticale de l'aire occipitale latérale gauche ; 2) positives entre les scores de reconnaissance des émotions faciales complexes et l'épaisseur corticale du cortex frontal moyen et inférieur, cortex temporal droit, cortex latéro-occipital droit, inféro-pariétal et le gyrus precentral droit.
- Lors du suivi, outre la poursuite de la dégradation des facultés motrices, on ne relevait pas de modifications des performances mnésiques ni exécutives hormis pour les scores au Hayling test qui se sont significativement abaissées signant une dégradation des capacités d'inhibition. Seuls 4 patients étaient cognitivement déficients et ils l'étaient tous les quatre depuis le diagnostic. De même, l'état psychologique ne s'est pas modifié. Les capacités en reconnaissance émotionnelle restaient sensiblement les mêmes. L'épaisseur corticale

quant à elle continuait à décroître notamment en regard du gyrus précentral, du cortex préfrontal et temporal. Nous avons aussi identifié des corrélations négatives significatives entre: 1) les modifications de l'épaisseur corticale au niveau du cortex frontal inférieur et du cortex orbito-frontal et celles de l'indice de fluence verbale ; 2) les modifications du temps de réalisation du TMT et celles de l'épaisseur corticale du gyrus précentral et postcentral droit ; 3) les changements aux scores de la BDI et ceux de l'épaisseur corticale en regard du cortex orbito-frontal médial et latéral droit et du cortex frontal moyen droit.

#### **3.2.1.4. Discussion**

- A l'état de base, nos résultats confortent ceux de la littérature en rapportant qu'une proportion importante de patients avait un dysfonctionnement cognitif exécutif (Beeldman et al., 2016). Une faible partie de nos patients avaient des troubles de la mémoire épisodique ce qui rejoint une partie de la littérature. Les troubles mnésiques quand ils sont présents, le sont en faible proportion (Phukan et al., 2012). L'altération de la reconnaissance des émotions faciales complexes dans notre étude reflète un défaut de la théorie de l'esprit affective dans la SLA et rejoint les données de la littérature (Trojsi et al., 2016). Les fonctions exécutives semblent sous tendre les capacités de la théorie de l'esprit affective, ce qui a été suggéré par d'autres auteurs pour la théorie de l'esprit cognitive (Carluer et al., 2015). L'état psychologique est marqué notamment par une prédominance des symptômes dépressifs et anxieux état comparativement aux témoins montrant que même si les patients n'ont pas souvent d'authentiques troubles psychiatriques (Rabkin, Wagner, & Del Bene, 2000), ils manifestent plus de symptômes que les témoins. La présence d'une corrélation entre les symptômes dépressifs et les capacités en théorie de l'esprit affective nous pousse à émettre l'hypothèse selon laquelle le défaut de théorie de l'esprit affective semble atténuer les symptômes dépressifs. La réduction de l'épaisseur corticale chez nos patients est celle habituellement décrite avec réduction dans les régions motrices et pré motrices (d'Ambrosio et al., 2014; Mezzapesa et al., 2013). Les capacités en théorie de l'esprit affective sont corrélées à l'épaisseur corticale de régions d'une part altérées dans notre étude et d'autre part connues pour être impliquées dans cette fonction (Abu-Akel & Shamay-Tsoory, 2011; Bodden et al., 2013).

- Lors du suivi : les fonctions cognitives ainsi que la théorie de l'esprit affective restent globalement stables dans notre population ce qui rejoint les résultats de la plupart des études longitudinales à ce sujet (Burkhardt, Neuwirth, & Weber, 2017; Poletti et al., 2018; Trojsi et al., 2017). Cependant, certaines études distinguant patients cognitivement altérés de ceux ne l'étant pas, rapportent une trajectoire d'évolution différente selon le groupe avec la poursuite de la dégradation cognitive avec le temps chez ceux initialement altérés (Elamin et al., 2013). Une faible proportion de patients cognitivement altérés dans notre seconde évaluation pourrait expliquer nos résultats. Par ailleurs, comme dans les autres études longitudinales, l'état psychologique de nos patients reste stable malgré la dégradation physique avec cependant un impact de la présence de symptômes bulbaires sur l'état anxieux. Les atteintes de l'épaisseur corticale continuent de croître avec le temps affectant à la fois les régions motrices et non-motrices. Les changements de l'épaisseur corticale en regard du cortex préfrontal et ceux de la fluence verbale sont corrélés entre eux, suggérant que cette région est impliquée dans le déficit de la flexibilité mentale. L'épaisseur corticale de certaines parties du cortex frontal moyen et inférieur ainsi que du gyrus précentral est à la fois associée à une partie du fonctionnement exécutif et réduite. De plus, ces régions sont connues pour faire partie du réseau neuronal impliqué dans la flexibilité mentale (Dajani & Uddin, 2015) ce qui suggère que l'atteinte de ces régions par la maladie explique au moins en partie le dysfonctionnement exécutif. Enfin, la majoration des symptômes dépressifs survient parallèlement à la diminution de l'épaisseur corticale du cortex orbito-frontal et frontal moyen droit. Des altérations du fonctionnement du cortex préfrontal sont bien connues dans la dépression mais ces changements structurels restent controversés. Certains auteurs rapportent cependant une baisse du volume de cette région en cas de symptômes dépressifs (Gbyl et al., 2019). Le rôle du cortex préfrontal dans la survenue d'états dépressifs dans la SLA mérite d'autres explorations.

### **3.2.1.5. Apport de notre étude**

Notre étude apporte un éclairage sur l'évolution des manifestations extra-motrices lors de la progression de la maladie. Ainsi, chez des patients sans dysfonctionnement exécutif majeur, les troubles cognitifs restent stables suggérant que la forme clinique initiale de la maladie détermine son évolution. Ainsi, certaines formes de SLA n'auraient pas forcément une

progression similaire à celle des atteintes neurodégénératives comme la DFT. Nous discuterons plus loin les liens entre la SLA et la DFT en mettant en exergue les différences potentielles.

L'atteinte extra-motrice englobe des altérations de la théorie de l'esprit affective. Le lien entre la théorie de l'esprit et les autres fonctions cognitives dans la SLA est l'objet de controverse. Nous contribuons à l'hypothèse selon laquelle les deux domaines sont liés au moins en partie.

Notre travail éclaire aussi le questionnement autour de la réaction psychologique des patients SLA considérée si particulière. Une ébauche de réponse serait que chez les patients sans atteintes de la théorie de l'esprit affective alors les symptômes dépressifs sont plus présents. On pourrait, sous toute réserve, extrapoler en émettant l'idée selon laquelle les patients avec atteintes extra-motrices seraient « protégés » contre la décompensation psychiatrique. Nous discuterons plus loin du lien entre la dépression et les atteintes cognitives ou de la théorie de l'esprit.

Nous avons mis en évidence que l'atteinte de l'épaisseur corticale était associée à certaines dysfonctions comme un défaut de flexibilité mentale ou de reconnaissance des émotions complexes. Les études sont rares à ce sujet dans la SLA et nous apportons ici des éléments qui peuvent contribuer à une meilleure connaissance de la pathogénie de la SLA.

### **3.2.2. Article en anglais**

*Etudes réalisées*

**Longitudinal study of extra-motor manifestations in ALS: Clinical and  
imaging data**

Soumia Benbrika, Franck Doidy, Audrey Mondou, Laurence Carluer, Francis Eustache,  
Fausto Viader, Béatrice Desgranges

UNITE INSERM-EPHE-UNICAEN U1077 «NEUROPSYCHOLOGIE ET IMAGERIE DE  
LA MEMOIRE HUMAINE »

*Article en preparation*

## **ABSTRACT**

**Introduction:** In Amyotrophic Lateral Sclerosis (ALS), extra-motor manifestations occur in 50% of patients, and may concern cognition and/or behavior, including affective and cognitive Theory of mind (ToM). Depression and anxiety are relatively less frequent. The evolution of cognitive and emotional changes with the disease progression remains poorly known. Longitudinal studies in this field are few and results sometimes contradictory. Similarly, the anatomical distribution of cortical thickness (CTH) reduction at the onset of the disease has been well described but data about CTH changes overtime and its correlates with cognitive, emotional and psychological state are scarce. **Methods:** We wanted to describe selected executive functions (inhibition and set-shifting), episodic and visual memory abilities, facial emotion recognition and level of depressive and anxious symptoms in a group of ALS patients compared to healthy controls. Forty-three patients were seen at baseline and 21 of them again 9 months later. We also assessed CTH reduction at baseline and its changes at follow-up. Finally, we searched if there were any relationships between impaired function and CTH. **Results:** At baseline, compared to controls, patients were deficient at executive function and eyes complex emotion recognition. They also presented more anxious and depressive symptoms. At follow-up we found worsening only in inhibition abilities. CTH was reduced at baseline in the right and left precentral regions but also in other parts of the frontal lobes and in superior and inferior temporal lobe, superior parietal and occipital lobes. Overtime, CTH reductions had worsened in motor and extra motor areas. Regarding the correlations, executive functions were correlated with CTH in the middle and inferior frontal gyrus and orbitofrontal cortex. **Conclusion:** On a follow-up of 9 months, extra-motor manifestations in ALS do not deteriorate overtime, even though CTH reduction continues. Mental flexibility impairment is subtended by prefrontal regions in which CTH is altered.

**Word account:** 301

**Key word:** ALS, extra-motor, longitudinal, cortical thickness, neural correlates

### **3.2.2.1. Introduction**

Amyotrophic lateral sclerosis (ALS) is a neurodegenerative disease characterized by degeneration and subsequent loss of upper and lower motor neurons. Cortical lesions primarily affect motor areas, resulting in progressive reduction of muscle strength.

However, the cerebral lesions often extend beyond the primary motor areas, and involve the prefrontal and temporal cortices. This results in additional neurological symptoms, namely cognitive impairment and/or behavioral changes, that are observed in approximately 50% of cases (Beeldman et al., 2016; Kasper et al., 2015a) The main reported cognitive impairment concerns executive functions documented by a decrease in verbal fluency performance, a lack of inhibition or mental flexibility (Beeldman et al., 2016; Phukan et al., 2012). The other cognitive functions had been studied less, but memory deficit can also be encountered with persistent questioning around its origin (due to executive dysfunction or to genuine impairment?) (Abrahams, Newton, Niven, Foley, & Bak, 2014; Dary-Auriol et al., 1997; Neary, Snowden, & Mann, 2000; Ringholz et al., 2005). Language can be disturbed with impairment of syntactic and semantic processing (Kamminga et al., 2016; S. C. Woolley & Rush, 2017). 30 % of patients have also behavioral changes (Burke et al., 2017; Lillo, Mioshi, Zoing, Kiernan, & Hodges, 2011) with appearance of apathy and irritability (Burke et al., 2017; Kasper et al., 2015b; Lillo et al., 2011). Facial emotion recognition, judgments of emotional valence, social cognition skills (decision-making, inference of the mental state of others) may be impaired as well (Carluer et al., 2015; Cavallo et al., 2011; Lulé et al., 2005; Meier, Charleston, & Tippett, 2010; Oh, Oh, Kim, Park, & Kim, 2016; A. Palmieri et al., 2010; Zimmerman, Eslinger, Simmons, & Barrett, 2007). Factors associated to the presence of cognitive impairment are female sex, depressive symptoms and bulbar onset (Carelli et al., 2018; Giordana et al., 2011; Gordon et al., 2011; Arianna Palmieri et al., 2015; Strutt et al., 2012; Wei et al., 2016). In 5 to 15% of patients, cognitive, behavioral and emotional changes meet the criteria for the diagnosis of FTD associated with ALS (ALS-FTD) (Montuschi et al., 2015; Murphy et al., 2016)

The evolution of non-motor impairment in ALS is not well known due to the small number of longitudinal studies on ALS and the seemingly contradictory results (Benbrika, Desgranges, Eustache, & Viader, 2019). Most longitudinal studies assessing the evolution of cognitive

functions in ALS with follow-up period ranging from 6 to 24 months do not report changes in this domain (Braber, 2016; Burkhardt, Neuwirth, & Weber, 2017; Kasper et al., 2016; Kilani et al., 2004; Poletti et al., 2018; Schreiber et al., 2005; S. Woolley et al., 2018). All the same, some studies distinguishing different groups of patients or using material more adapted to ALS report subtle evolution (especially in the domain of the speech or capacities of learning) (Abrahams, Leigh, & Goldstein, 2005; Gillingham et al., 2017). Emotions perception abilities do not seem to decline over time (Gillingham et al., 2017) as opposed to what is reported for behavioral disorders (Bock et al., 2017; S. Woolley et al., 2018).

The psychopathological impact of the disease has been found by many observers to be unexpectedly mild, compared to the severity of its physical impairment. These patients had even been described as abnormally positive (Brown & Mueller, 1970). While depression is thought to affect around 30 % of patients suffering from chronic illness (such as stroke or cancer) (De Ryck et al., 2013; Pilevarzadeh et al., 2019), its prevalence at the time of ALS diagnosis, as measured by semi-structured interview tools, ranges from 0 (Bungener et al., 2005; J. G. Rabkin, Wagner, & Del Bene, 2000) to 10% (Hammer, Häcker, Hautzinger, Meyer, & Kübler, 2008; McElhiney, Rabkin, Gordon, Goetz, & Mitsumoto, 2009; J. Rabkin et al., 2016; Wei et al., 2016). Anxious disorder appears in nearly 20 to 35% of patients (Pagnini, Simmons, Corbo, & Molinari, 2012; Siciliano et al., 2019). Paradoxically, despite the worsening of the physical handicap, the few longitudinal studies assessing the evolution of the thymic state in ALS patients do not reveal any increase of the anxious or depressive symptoms (Gauthier et al., 2007; Matuz, Birbaumer, Hautzinger, & Kübler, 2015; McElhiney et al., 2009; J. G. Rabkin et al., 2005). Emotional focused and active coping strategies seem to protect the patients (Lulé et al., 2012; Matuz, Birbaumer, Hautzinger, & Kübler, 2010).

The profile of cerebral anatomical involvement in the disease has been studied with the measurement of the volume of cerebral gray matter (e.g. Buhour et al., 2017). However, as Agosta et al. (2012) (Agosta et al., 2012a) suggested, this measure proved to be less sensitive than the measurement of cortical thickness (CTH) that has the particular advantage of locating anatomical lesions more precociously than measuring the cerebral volume. The pattern of CHT involvement at the beginning of the disease is well identified with a reduction in the CHT of the motor regions including the right and left precentral gyrus (Mezzapesa et al., 2013; Verstraete et al., 2012) and the supplementary motor areas (Zhang et al., 2014), and

extra motor regions including temporal, parietal and occipital cortices (d'Ambrosio et al., 2014; Mezzapesa et al., 2013; Verstraete et al., 2012). The rapidity of evolution of the disease was found to be correlated with temporal area involvement (d'Ambrosio et al., 2014) and clinical severity with involvement of the motor areas (Zhang et al., 2014). There is some longitudinal studies about CTH that indicated worsening in extra motor regions (Schuster, Kasper, Machts, et al., 2014; Walhout et al., 2015) while contradictory results were found regarding the evolution of the motor ones (Bede & Hardiman, 2018; Cardenas-Blanco et al., 2016; de Albuquerque et al., 2017; Kwan, Meoded, Danielian, Wu, & Floeter, 2012; Walhout et al., 2015).

Data about CTH associated to non motor manifestations in ALS showed that at baseline, cognitively impaired patients (ALS-ci) had more CTH reduction in the bilateral precentral gyrus, insular and cingulate cortices, and frontotemporal lobes compared to patients cognitively normal (Agosta et al., 2016; Schuster, Kasper, Dyrba, et al., 2014); furthermore, ALS-ci demonstrated the same CTH changes that ALS-FTD (Schuster, Kasper, Dyrba, et al., 2014). Episodic memory and naming abilities have been found correlated with CTH in the left paracentral lobule, subparietal sulcus, left temporal pole, inferior frontal gyrus and insula (Consonni, Cappa, Dalla Bella, Contarino, & Lauria, 2018). At follow-up, to our knowledge, there is no studies that have searched for potential links between clinical/behavioral changes and cerebral ones.

In spite of a better knowledge of the multiplicity of manifestations in ALS at the beginning of the disease, some questions persist: do the memory disorders really belong to the extra-motor manifestations, and if so what type of disorder is involved? What is the evolution of the extra motor manifestations and psychological state of the patients over time? What are the factors influencing non-motor disorders? Finally, how does the cortical thickness evolve and is this evolution related to the clinical state of the patients? The objectives of our study were multiple: first we assessed the cognitive abilities (executive and memory functions), emotional perception and psychological state at baseline of a group of patients compared to a control group. Then, we looked for cognitive, emotional and psychological changes in the patients during a follow-up evaluation. We also looked for links 1) between the neurological parameters and the cognitive and emotional performances, 2) between the thymic state and the cognitive and emotional performances, and 3) between the emotional and cognitive

performances. Finally, we analyzed the cortical thickness in our patients by investigating whether it was impaired at baseline (compared to the control group) and measuring a possible change over time and if changes in cortical thickness were correlated to changes in extra motor domains.

### **3.2.2.2. Material and methods**

#### Participants

Forty three patients (25M/18F) with ALS and 28 healthy controls were included in the framework of the SLAMEM study (Carlier et al., 2015). Patients and controls were matched for age, sex and years of education. All participants were native French speakers, were aged more than 18 years, and had more than 7 years of education. Individuals were not included in the study if they had a history of alcoholism, head trauma, or neurological or psychiatric illness. Finally, controls had to have good overall cognitive functioning, as assessed by the Mattis Dementia Rating Scale (MDRS > 130), and no patient had a severe cognitive deficit (MDRS  $\geq$  127) (Kaszás et al., 2012). The patients met the new El Escorial criteria for probable or definite ALS (Ludolph et al., 2015). None of them fulfilled the criteria for a diagnosis of FTD according to the core and supporting diagnostic features of FTD detailed in the Lund-Manchester consensus statement (Neary et al., 1998) or Rascovsky et al.'s criteria (Rascovsky et al., 2011) for a possible and/or probable behavioral variant of FTD or had primary progressive aphasia.

Patients were characterized by means of the ALS Functional Rating Scale-revised form (ALSFRRS-R), the Norris ALS bulbar Scale and the Medical Research Council Muscle (MRC) Strength Scale. At baseline, all patients were able to speak and/or write intelligibly, had a forced vital capacity above 50% of the predicted value, and no clinical evidence of nocturnal hypoventilation. None of the patients had any additional severe or chronic illness, MRI contraindications, or communication difficulties severe enough to compromise the administration of cognitive tests. They gave their written informed consent, and the study was approved by the regional independent ethics committee.

### Psychological assessment

We used the Beck Depression Inventory (BDI) to measure the severity of depressive symptoms (Beck, Ward, Mendelson, Mock, & Erbaugh, 1961; Hautzinger, 1991). The BDI is a well-established self-questionnaire presenting to the subject different propositions related to his appreciation for example of his capacity to decide, his capacity to take pleasure, the image he has of himself... Each proposal is noted from 0 (no problem) to 3 (frankly altered domain). BDI total score lower than or equal to 3 indicates no depression, a score between 4 and 7 suggests mild depression, a score between 8 and 15 suggests depression of medium intensity, and a score greater than 16, severe depression.

The degree of anxiety was assessed with the Spielberger State-Trait Anxiety Inventory (STAI-Y) that is a self-questionnaire evaluating state and trait anxiety with two parallel versions: the STAI-Y 1 for state anxiety and STAI-Y 2 for trait anxiety (Spielberger, Gorsuch, Lushene, Vagg, & Jacobs, 1983). Subjects must score 20 items from 1 to 4 (highest degree of anxiety) such as "I am tense", "I am worried about possible misfortunes" ... The total scores range from 20 to 80. The significance of the scores obtained is as follow: less than or equal to 35 signs a very low level of anxiety, between 36 and 45, a low level, between 46 and 55, an average level, between 56 and 65, a high level and beyond 65, a very high level of anxiety.

### Cognitive assessment

All 43 patients and 28 controls were assessed at baseline, and 21 patients had a second assessment after 9 – 12 months. Neuropsychological assessment concerned global cognitive functioning, assessed with the MDRS (Gardner, Oliver-Muñoz, Fisher, & Empting, 1981), executive functions and memory.

- *Executive functions*

Specific executive functions were evaluated with: the second part of the French version of the Hayling Sentence Completion Test (HSCT) to evaluate the ability to inhibit a dominant response (number of correct responses) (Burgess, Shallice, & Thames Valley Test Company, 1997); the Letter-Number Sequencing task (LN sequencing) to measure the ability to manipulate items in working memory (rearrangement and transformation of representations

for goal-directed behavior) (Wechsler, 2000); and finally the Trail Making Test (TMT) and a letter and categorical verbal fluency task (Letter VF versus Animal VF) to evaluate set-shifting abilities (Godefroy & GREFEX, 2008) .

The TMT comes in two parts: the time taken to process Part A yields a measurement of processing speed, while that taken to process Part B minus the processing time for Part A (TMT B-A) measures the ability to flexibly shift course during an activity. The verbal fluency performances of patients were expressed by an index based on the number of words produced in the VF task and the time it took them to read out the words in a subsequent reading task (Abrahams et al., 2000). The more the index of verbal fluency is high, the less the subject is efficient at the task.

- *Memory*

Episodic verbal memory was assessed *only in patients* using a French validated version of the *California Verbal Learning Test* (CVLT) administered according to the standard procedure outlined by Delis and colleagues (1987)\_(Delis, Kramer, Kaplan, & Ober, 1987). The test consists in the presentation of two shopping lists (A and B) each containing 16 words from four categories to the patient who is asked to report as many of the items as possible, in any order. The retention of the list A is measured by free recall after each of five learning trials, and after one trial with an interfering list (list B), both immediately and after a 20 minute delay. The test generates scores for 1) total learning (the number of words recalled over five consecutive trials), 2) free short-term recall (number of words recalled after a short delay), 3) cued short-term recall (the examiner gives a semantic cue to the patient to help her/him find the words) 4) free long-term recall (number of words recalled after 20 minutes), 5) cued long-term recall, 6) recognition score (number of words from the list recognized among words which are related to or unrelated to the four word categories). The same form was used at baseline and follow-up assessments.

Visual memory was investigated with the part B of the Doors and People Test (Baddeley, Emslie, & Nimmo-Smith, 1994). Ten doors were shown to patients who must recognize them later among a series of 4 doors. We were interested in this part because it is more sensitive for identifying memory disorders as the doors are complexes and potentially more difficult to memorize. Also the distractors are very similar to the target doors.

### Facial emotion recognition assessment

Facial emotion recognition was studied using the Face Eyes Test (FET), a French version of the material and procedure used by Baron-Cohen et al. (2001) (Baron-Cohen, Wheelwright, Hill, Raste, & Plumb, 2001a). It consists in 40 black-and-white photographs of the eye (FETe) or the whole face (FETf) of a female actor who was asked to produce different facial expressions. Under each picture, three adjectives (one target and two foils) describe basic or complex emotions. Participants were asked to identify which adjective best described the person's emotional state. While the identification of basic emotions requires mainly a decoding process, complex emotion identification needs both decoding and reasoning processes.

Eyes complex emotion recognition is classically considered to be a measure of affective ToM abilities (Baron-Cohen, Wheelwright, Hill, Raste, & Plumb, 2001). Using a different strategy of face exploration, starting first with processing of the eyes region may compensate attention deficits and thus participants would improve their performances in the eye condition relative to the face one (Hot et al., 2013). For each participant, we had 4 scores: FETe basic emotions (FETe be), FETe complex emotions (FETe ce), FETf basic emotions (FETf be), FETf complex emotions (FETf ce).

### Imaging acquisition

- *Imaging acquisition*

For each patient, a high-resolution T1-weighted anatomical image was acquired on an Achieva 3T scanner (Philips, Eindhoven, The Netherlands) using a three-dimensional fast field echo sequence (sagittal; repetition time = 20ms, echo time = 4.6 ms, flip angle = 20°, 180 slices with no gap, slice thickness = 1mm, field of view = 256 × 256 mm<sup>2</sup>, in-plane resolution = 1 × 1 mm<sup>2</sup>).

- *Baseline Processing*

Cortical thickness measures were performed with the Freesurfer image analysis suite (<http://surfer.nmr.mgh.harvard.edu/>). Briefly, this processing includes correction for magnetic field inhomogeneity of volumetric T1 weighted images, motion correction, automated

Talairach transformation, skull removal and segmentation of voxels into GM, WM and CSF. The cortical thickness is then calculated as the closest distance from the gray/white boundary to the gray/CSF boundary at each vertex on the tessellated surface (Fischl & Dale, 2000). Freesurfer morphometric procedures have been demonstrated to show good test-retest reliability across scanner manufacturers and across field strengths (Han et al., 2006; Reuter, Schmansky, Rosas, & Fischl, 2012).

- *Longitudinal Processing*

To extract reliable volume and thickness estimates, images were automatically processed with the longitudinal stream (Reuter et al., 2012) in FreeSurfer. Specifically an unbiased within-subject template space and image is created using robust, inverse consistent registration (Reuter, Rosas, & Fischl, 2010). Several processing steps, such as skull stripping, Talairach transforms, atlas registration as well as spherical surface maps and parcellations are then initialized with common information from the within-subject template, significantly increasing reliability and statistical power (Reuter et al., 2012).

Symmetrized percent change (SPC) was used to evaluate longitudinal cortical thickness. SPC is the rate between changes of cortical thickness (follow-up minus baseline) per time unit and average thickness (follow-up plus baseline):  $[(\text{CTH at follow-up} - \text{CTH baseline}) / (\text{time follow-up} - \text{time baseline})] / [0.5 \times (\text{CTH at follow-up} + \text{CTH baseline})]$ . SPC reflects the rate of change in cortical thickness with respect to the average thickness between two time points. This is more robust than percent change because thickness at baseline is more noisy than the average. SPC is negative in case of decrease in CTH at follow-up compared to baseline.

### Statistical analyses

- *Clinical, psychological, cognitive and emotional data analyses*

Statistical analyses of demographic and clinical characteristics, cognitive, psychological and facial emotion recognition data were performed using STATISTICA10.0 (StatSoft, Tulsa, OK, USA). The threshold of significance was set at  $p = 0.05$ . As some variables were not normally distributed, nonparametric tests were used.

At baseline, U Mann-Whitney test was employed to compare the patients and healthy controls on age, years of education, MDRS score, TMT B-A reaction time, verbal and categorical fluency index, HSCT score and LN sequencing score. A chi-square test allowed us to compare the sex ratio. At follow up, we considered only patients who were evaluated at the second time and compared their scores at neurological scales, cognitive, psychological and emotional recognition test between baseline and follow-up using the Wilcoxon test.

In addition, to evaluate if patients were individually impaired, we calculated the Z-scores for each patient using means and standard deviations of the control group with a threshold defined as pathological when  $> \pm 2$  (for verbal fluency, TMT, HSCT and LN-Sequencing) or  $\pm 1.65$  (for CVLT and the Doors and People Test, using normative data (Davis, Bradshaw, & Szabadi, 1999; Valérie Hahn-Barma, Élodie Guichart-Gomez - Phase 5, 2007)). We also reported the proportion of patients having a cognitive impairment that's to mean patients with at least deficits in two cognitive tests (Montuschi et al., 2015).

Then, in the patient group, we used the Spearman's test in order to search for correlations 1) between scores at neurological scales and scores at pathological cognitive, psychological and facial emotion recognition tests; 2) between pathological cognitive performances and psychological statute; and 3) between impaired emotion recognition performances and depressive or anxious signs.

- *Imaging analysis*

The statistical analysis was performed using Qdec. Qdec is a FreeSurfer module developed to design and execute surface analysis. A Gaussian filter of 10 mm FWHM was used for smoothing in all analyses. Age at baseline was included in the model as nuisance factor. To correct for multiple comparisons, we performed Monte-Carlo cluster based simulation with 10,000 permutations. Clusters were considered as significant at p value level 0.05.

At baseline, a comparison group (ALS < Control) analysis was conducted. Correlation was assessed between CTH and pathological scores. Negative correlation was done when high scores at the test mean that patients were less performing than controls and positive correlation was searched when it was the opposite.

For the longitudinal study, cortical thickness decrease was assessed. Then, correlations were searched between SPC of CTH and SPC of pathological tests at baseline using the same sense for correlation than described above.

Results were visualized by overlaying significant cortical areas on inflated cortical surfaces.

### **3.2.2.3. Results**

#### **Cognitive, emotional and psychological assessment**

##### At baseline

- *Sociodemographic and clinical Features*

43 patients were enrolled in the study. All the patients could not pass all the tests notably because of their fatigability. Demographic and clinical characteristics of patients and controls are noted in table 1. Patients and controls were matched on sex ( $\chi^2 = 0.05$ ), age ( $U = 472.5$ ;  $Z = 1.5$ ;  $P = 0.13$ ) and educational level ( $U = 453.5$ ;  $Z = -1.8$ ;  $P = 0.08$ ). For the ALS-FRS, scores ranged from 27 to 48, for the Norris scale from 16 to 39 and for the MRC strength from 63 to 120. Low scores mean low neurological capacities.

- *Psychological assessment*

At the BDI, 17 patients had no signs of depression (51%), 11 of mild depression, 4 of moderate depression and 1 of severe depression. Two patients (6%) had a high to very high anxiety state and both had depressive symptoms, 5 had a moderate anxiety disorder and 26 patients (78%) had a low to very low level of anxiety state. A very high level of anxiety trait was found in one patient, a moderate level in 5, and a low to very low level in 27 (79%).

The comparison of groups showed that patients scored higher than controls both at the BDI and STAI-Y state (but not trait) (Table 1).

- *Cognitive assessment*

Patients scored lower than controls at the MDRS (mean values: 136 vs 142; SD: 5.6 vs. 1.8;  $p < 0.001$ ). Seven patients (20%) had pathological z-scores at the TMT B-A 8 (22%) at the animal verbal fluency index, 18 (50%) at the letter verbal fluency index, 7 (20%) at the HSCT

correct responses and 4 (12%) at the LN-Sequencing scores. Finally, 40% of patients were cognitively impaired that's a to mean 40% of patients were at least impaired at two executive tests.

Scores obtained at specific executive tests are noted in Table 1. The group comparisons showed that patients performed lower than controls at the TMT B-A, Letter verbal fluency and HSCT but not at Animal verbal fluency and LN-sequences task.

**Table 1: Socio-demographic, clinical, psychological and neuropsychological characteristics of patients and controls at baseline**

	Patients (n=43)	Controls (n=28)	P value
Sex (M/F)	25 M / 18F	17 M / 11 F	0.05
Age (year)	61 +/- 11	57.8 +/- 8.9	0.13
EL (years)	9.9 +/- 2.9	11 +/- 2.7	0.08
ALS-FRS scale (/48)	38 +/- 5.3	/	/
MRC scale (/120)	102 +/- 15.3	/	/
Norris Scale (/39)	34.6 +/- 6.15	/	/
BDI (/39) (n=33)	4.8 +/- 4.49	1.9 +/- 2.1	< 0.001
STAI-Y 1 (/80) (n=33)	34.9 +/- 1.9	26.5 +/- 6.13	< 0.001
STAI-Y 2 (/80) (n=33)	36.12 +/- 10.2	34.5 +/- 8.26	0.57
TMT B-A (sec) (n=37)	67.9 +/- 60.17	36.8 +/- 31.3	0.01
AVF Index (n=36)	3.7 +/- 1.0	3.2 +/- 0.9	0.08
LVF Index (n=36)	7.78 +/- 5.8	4.4 +/- 1.22	< 0.001
HSCT cr (n=33)	5.3 +/- 2.7	8.5 +/- 3.2	< 0.001
LN-Seq sc (n=31)	8.7 +/- 3.6	10.1 +/- 2.64	0.07

*Mean +/- SD; EL : Educational Level ; M : male ; F : female ; /n: number of patients having the test; ALSFRS : ALS-Functional Rating Scale ; MRC : Medical Research Council Muscle Strength;*

*BDI : Beck Depression Inventory ; STAI-Y : Spielberger state and Trait Anxiety Inventory ; 1: State ; 2 : Trait ; TMT: Trail Making Test; AVF: animal Verbal Fluency; LVF: Letter Verbal Fluency; HSCT CR: the Hayling Sentence Completion Test correct responses; LN-Seq sc: Letter-Number Sequencing task scores;*

*p : difference between groups, significant when lower than 0.05*

Results of verbal and visual memory performances are noted in table 2. The averages of all Z-scores are above the pathological thresholds.

**Table 2: Memory performances in patients at baseline (n=39)**

	<b>Scores (mean +/- SD)</b>	<b>Z-scores (mean +/- SD)</b>	<b>Number of patients with pathological Z-score</b>
Trials 1-5	52.4 +/- 10.9	0.4 +/- 1.4	3
FSTR	10.5 +/- 3.0	0.28 +/- 1.16	2
CSTR	11.35 +/- 2.9	0.08 +/- 1.27	2
FLTR	11.3 +/- 2.9	0.3 +/- 1	0
CLTR	11.67 +/- 2.9	0.2 +/- 1.2	2
R	14.8 +/- 1.6	0.05 +/- 1.1	3
FR	0.9 +/- 1.2	-0.16 +/- 0.9	2
Doors and People test	7.3 +/- 1.9	0.3 +/- 0.9	0

*Mean +/- SD ; Trials 1-5 : sum of recalled words at total learning ; FSTR: Free Short Term recall; CSTR: Cued Short Term Recall; FLTR: Free long Term Recall; CLTR: Cued Long Term Recall; R: recognition; FR; False recognition*

- Facial emotional recognition assessment

At baseline, patients performed significantly poorer than controls at both facial and eyes complex (but not basic) emotional recognition (table 3).

**Table 3: Facial emotional recognition in patients (at baseline and follow-up) compared to controls**

	Patients T1 (n=43)	Controls (n=28)	T1 vs ctls	Patients T2 (n=21)		BL vs FU
				BL	FU	
FETe be	5.95 +/- 1.2	6.5 +/- 1.5	0.06	6.0 +/- 1.2/	6.0 +/- 1.8	0.9
FETe ce	5.02 +/- 1.6	5.8 +/- 2.3	<0.001	4.8 +/-1.6/	5.0 +/- 1.8	0.7
FETf be	7.06 +/- 1.5	7.5 +/- 1.6	0.22	7.0 +/- 1.4/	6.9 +/- 1.8	0.9
FETf ce	5.5 +/- 1.7	7.1 +/- 2.3	<0.001	5.1 +/- 1.6/	4.9 +/- 2.0	0.7

Mean +/- SD; T1: assessment at baseline ; T2: assessment at follow-up. BL: baseline; FU: follow-up; p: FET: Facial Emotional Test; e: eyes; f; face; be; basis emotions; ce; complex emotions; difference between groups significant when  $p < 0.05$

- Correlation between neurological data and cognitive, emotional and psychological scores

No significant correlation was found between neurological parameters and either cognitive performances, emotion recognition task or BDI and STAI scores.

BDI scores correlated positively with the eyes complex emotions scores ( $r = 0.4$ ;  $p = 0.04$ ). No correlation was found between scores at the psychological scales and executive function performances.

Eyes complex emotion recognition scores also correlated negatively with the TMT B-A ( $r = -0.4$ ;  $p < 0.01$ ) and letter VF index ( $r = -0.38$  ;  $p = 0.03$ ).

At Follow-up

- Neurological data

Of the 43 patients included, 21 were available for a follow-up examination that took place after a mean duration of 9.28 months. The other 22 either had died in the meantime, were lost to follow-up, declined the second examination or could not be assessed because of neurological worsening. Except lower ALS-FRS scores at baseline, those non-included patients were similar to those who were included at follow-up (Table 4).

**Table 4: Comparison of initial socio-demographic and neurological characteristics between patients assessed and not assessed at follow-up**

	<b>Patients non included at follow-up (n=22)</b>	<b>Patients included at follow-up (n=21)</b>	<b>P-value</b>
Age (years)	62.5 +/- 10.5	59.4 +/- 11.6	0.40
Sex (M/F)	12/9	13/9	0.02
EL (years)	9.5 +/- 3.0	10.3 +/- 2.7	0.23
ALS-FRS	35.8 +/- 5.2	40.1 +/- 4.6	<0.01
Norris Scale	34.1 +/- 5.83	35.1 +/- 6.5	0.26
MRC	101.9 +/- 13.7	102.3 +/- 17.1	0.65

*EL : Educational Level ; ALSFRS : ALS-Functional Rating Scale , MRC : Medical Research Council Muscle Strength; M : male ; F : female; p : difference between groups, significant when lower than 0.05*

Patients included at the second evaluation had lower scores at ALS-FRS, Norris and MRC strength scales than at baseline (Table 5).

- Psychological assessment

At the second examination, data for psychological state was collected for 17 patients.

Depressive symptoms were absent in 11 (65%) patients, mild in 3, moderate in 2 and severe in 1. At the STAI-Y 1, 13 (76%) patients had a very low, 2 had a low, and 1 a moderate level of anxiety state. Anxiety trait was very low in 9 (53%) patients, low in 3, moderate in 4 and high in 1.

Mean scores of the BDI and STAI-Y 1 and 2 are given in table 5. There were no differences between the two examinations at those scores.

- Cognitive assessment

Z-scores showed that 1 patient (8.3%) had pathological z-scores at the TMT B-A, 2 (12.5%) at the animal verbal fluency index, 8 (50%) at the letter verbal fluency index, 3 (18.7%) at the HSCT correct responses and any one at the LN-Sequencing scores. Overall, only 4 (20%)

patients were cognitively impaired. Among those patients, all were also cognitively impaired at baseline.

At follow-up, patients decreased significantly their executive performances only at the HSCT correct responses task (Table 5).

At the same, memory abilities did not change over time, as shown by the group comparisons. Regarding the individual z-scores values, only two patients were deficient at the Cued Long Term Recall of the CVLT (z-score < -.165).

At the part B of the Doors and People test any patients had a z-score below the cut-off -1.65.

- Facial emotional recognition assessment

As mentioned in Table 3, the performance of facial emotional recognition tasks remained substantially identical between the two times.

**Table 5: Evolution of neurological, psychological and cognitive scores over time in twenty one ALS patients evaluated at baseline and follow-up**

		<b>Patients T2 BL</b>	<b>Patients T2 FU</b>	<b>P value</b>	
ALS-FRS		40.1 +/- 4.6	29.7+/- 1.6	< 0.001	
Norris scale		35.1 +/- 6.5	29.1 +/- 12.4	<0.001	
MRC		102.3 +/- 17.1	81.2 +/- 28.8	<0.001	
BDI (/39)	(n=17)	3.3 +/- 2.6	4.0 +/- 4.5	0.5	
STAI-Y 1 (/80)	(n=17)	34.2 +/- 10.5	31.52 +/- 9.7	0.1	
STAI-Y 2 (/80)	(n=17)	34.8 +/- 9.64	37.6 +/- 11	0.4	
TMT AB (sec)	(n=12)	62.0 +/- 58.1	53.75 +/- 38.1	0.9	
A VF Index	(n=16)	3.6 +/- 1.1	3.7 +/- 1.3	0.8	
L VF Index	(n=16)	6.6 +/- 2.2	6.1 +/- 2.0	0.7	
HSLT cr	(n=17) (n=16)	9.7 +/- 2.4	5.2 +/- 2.9	0.008	
LN-Seq sc	(n=14) (n=10)	9.0 +/- 3.9	9.6 +/- 4.2	0.7	
CVLT Trials 1-5	(n=16)	Scores	53.0 +/- 8.3	55.5 +/- 10.5	0.02
		Z-scores	0.4 +/- 1.2	0.80 +/- 1.1	0.01
FSTR		Scores	10.8 +/- 2.7	11.0 +/- 3	0.3
		Z-scores	0.3 +/- 1.2	0.6 +/- 0.8	0.2
CSTR		Scores	11.7 +/- 3.0	11.8 +/- 3.1	0.4
		Z-scores	0.15 +/- 1.5	0.4 +/- 1.0	0.4
FLTR		Scores	11.7 +/- 2.8	12.0 +/- 3.3	0.3
		Z-scores	0.5 +/- 1.1	0.7 +/- 1.0	0.4
CLTR		Scores	12.0 +/- 2.73	12.0 +/- 3.6	0.3
		Z-scores	0.34 +/- 1.2	0.5 +/- 1.2	0.3
R		Scores	15.0 +/- 1.6	14.8 +/- 3.6	0.4
		Z-scores	0.1 +/- 1.3	0.6 +/- 0.4	0.5
FR		Scores	0.8 +/- 1.0	1.1 +/- 1.0	0.9
		Z-scores	-0.15 +/- 1.0	-0.08 +/- 1.2	0.9
Part B of D&P test	(n=20)	Scores	7.4 +/- 1.9	7.3 +/- 2.0	0.8
		Z-scores	0.3 +/- 0.8	0.2 +/- 0.9	0.9

*BL : Baseline ; FU : Follow-up ; ALSFRS : ALS-Functional Rating Scale ; MRC : Medical Research Council Muscle Strength; BDI : Beck Depression Inventory ; STAI-Y : Spielberger state and Trait Anxiety Inventory ; 1: State ; 2 : Trait ; TMT: Trail Making Test; AVF: animal Verbal Fluency; LVF: Letter Verbal Fluency; HSCT CR: the Hayling Sentence Completion Test correct responses; LN-Seq sc: Letter-Number Sequencing task scores; Trials 1-5 : sum of recalled words at the five immediate trials ; FSTR: Free Short Term recall; CSTR: Cued Short Term Recall; FLTR: Free long Term Recall; CLTR: Cued Long Term Recall; R: recognition; FR; False recognition; D&P: Doors and People test; P value : difference between group, significant when lower than 0.05*

- *Correlations between neurological data and cognitive, emotional and psychological scores*

Only two correlations, both negative, were found, 1) between the Norris scale scores and STAI-Y 2 scores ( $r = -0.6$  ;  $p = 0.02$ ) meaning that the more patients had bulbar symptoms the more they were anxious and 2) between ALSFRS scores and animal verbal fluency indices ( $r = -0.4$  ;  $p = 0.04$ ) meaning that the more patients were affected neurologically the less they were efficient at verbal fluency

No significant correlation was found between emotional or cognitive functions performances and scores at the psychological scales

### Cortical Thickness

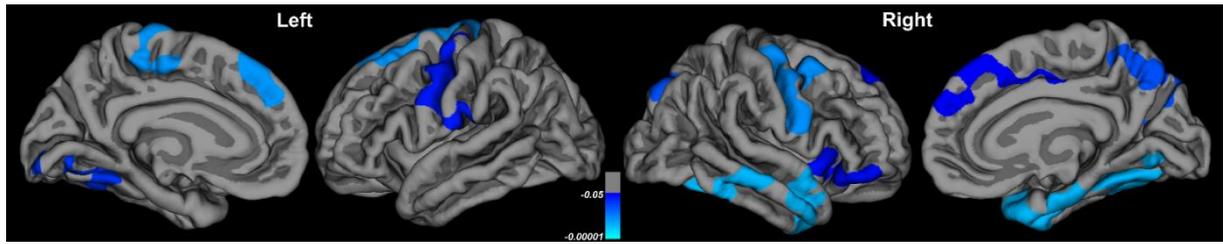
- *At baseline*

Comparison between patients ( $n = 40$ ) and controls ( $n = 31$ ) analysis showed cortical thickness decrease in the following regions: right and left precentral and postcentral, left paracentral, right caudal middle frontal and right and left superior frontal, right insula, right orbitalis, right middle and superior temporal, right inferior temporal, right and left fusiform, right superoparietal and occipital areas, right and left lingual, right posterior cingulate, right cuneus and precuneus and left supramarginal (fig. 1).

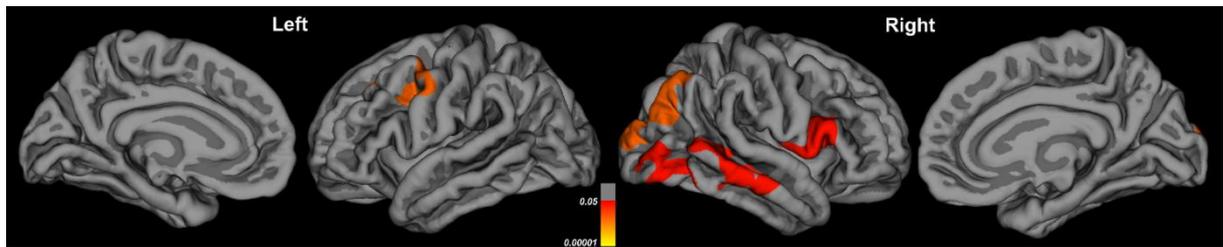
Significant positive correlations were found between CTH and scores at face complex emotion recognition task in left caudal middle frontal, left superior frontal, left and rostral middle frontal, left and right precentral, right opercularis and triangularis, right superior temporal, right inferior temporal, right bank sts, right lateral occipital and right inferior parietal (fig. 2).

The TMT AB time correlated significantly and negatively with the left lateral occipital areas.

No significant correlation was found between CTH and VF, HSCT and LN-Sequencing performances.



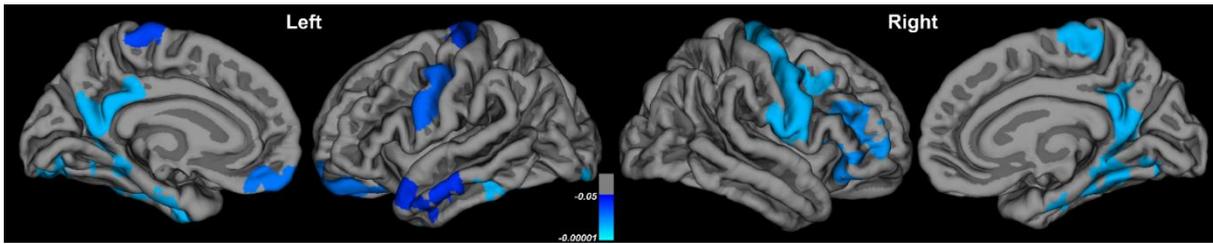
**Fig. 1: Pattern of cortical thickness reduction in ALS patients compared to group control.** Means clusters are: left and right precentral, left and right superior frontal, right caudal middle frontal, right insula, right and left temporal and right and left fusiform



**Fig. 2: Cortical thickness correlation with face complex emotion recognition task in 40 patients.** Means clusters are: left caudal middle frontal, right opercularis, right temporal, right lateral occipital, right inferior parietal and left and right precentral

- At follow-up

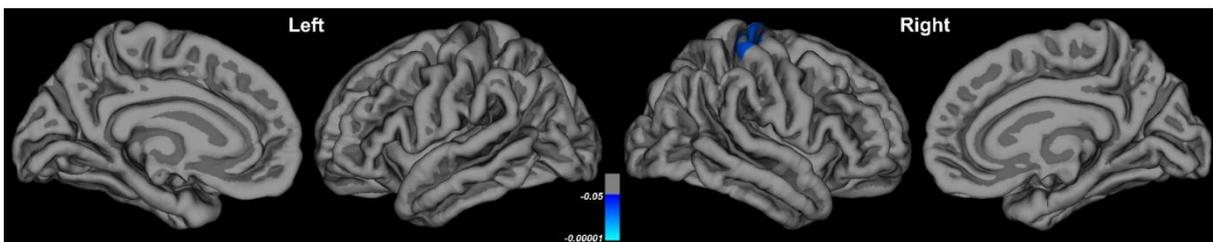
In the 17 patients included, significant SPC of cortical thickness between baseline and follow-up were found in the left and right precentral, left paracentral, right post central, right caudal middle frontal, right rostral middle frontal, right triangularis and opercularis, right orbitalis, left lateral orbito-frontal and medial orbito-frontal, left superior temporal, left middle temporal, left and right inferior temporal, left and right fusiform, left and right isthmus cingulate, left and right lingual, left and right parahippocampal, and left and right precuneus (fig. 3).



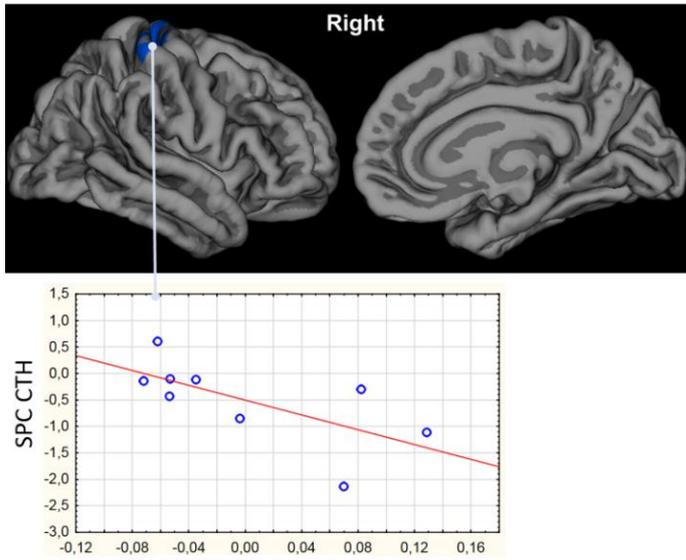
**Fig. 3: Regional cortical thickness changes overtime.** Means clusters are: left and right precentral, left and right isthmus cingulate, left and right prefrontal and temporal areas

In 9 patients, significant negative correlations were found between SPC of CTH and SPC of the TMT B-A time in the right pre and post central regions which means that when CTH decreased in right pre and post central gyrus the TMT B-A time increased (see Fig. 4a&4b). For SPC of the letter verbal fluency index, significant negative correlations with SPC of CTH are shown in fig. a&5b. When CTH decreased regarding left opercularis and triangularis, left and right orbitalis, left and right insula, left and right lateral orbito-frontal and rostral middle frontal and left pre central, right superior and middle orbito-frontal, verbal fluency index increased. Negative significant correlations between SPC of CTH and SPC of BDI scores were found in the right lateral orbito-frontal, medial orbito-frontal and rostral middle frontal areas with decrease in CHT in these regions when patients had more depressive symptoms (12 patients) (see Fig. 6a&6b).

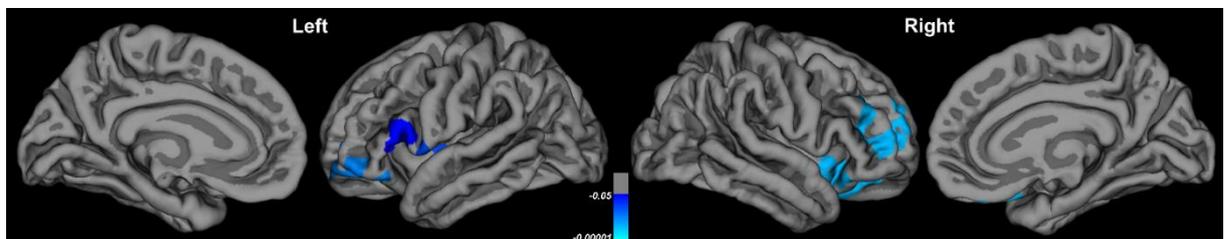
No significant correlation was found between SPC of CTH and SPC of animal VF and HSCT.



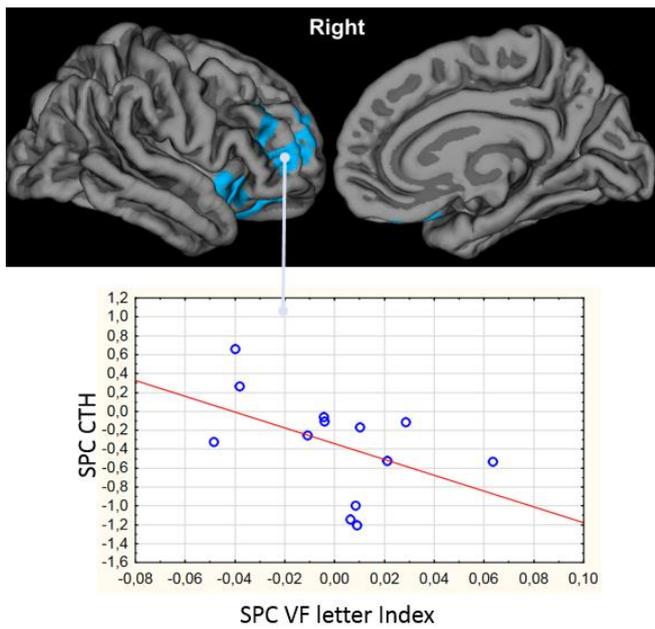
**Fig. 4a: Correlation between changes in cortical thickness and those in the TMT B-A performances in 9 patients.** Means clusters are right pre and post central gyrus



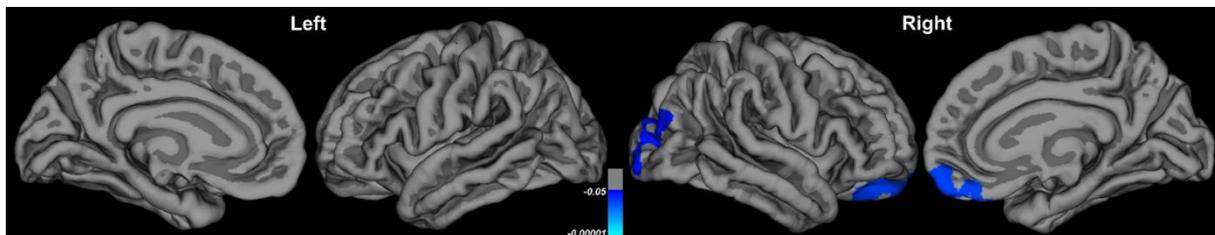
**Figure 4b:** Sense of correlation between SPC of TMT B-A time and SPC of CTH in right precentral gyrus SPC: Symetric Percent Change. TMT B-A : Trail Making Test B-A; CTH: Cortical Thickness



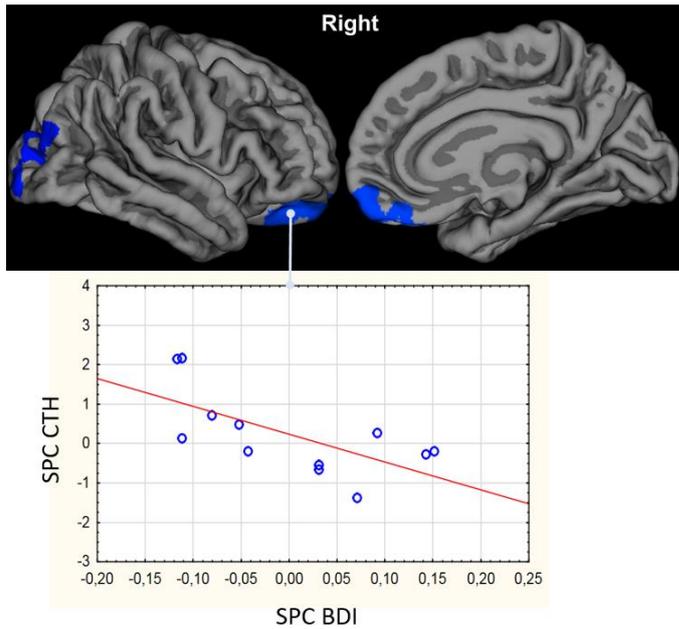
**Fig. 5a:** Changes in cortical thickness correlated with changes in letter verbal fluency in 13 patients. Means clusters are: left opercularis and triangularis, left and right orbitalis, left and right insula, left and right lateral orbito-frontal and rostral middle frontal and left pre central, right superior and middle orbito-frontal



**Fig. 5b:** Sense of correlation between SPC of verbal fluency index and SPC of CTH in right orbitofrontal and rostral middle frontal gyrus SPC: Symetric Percent Change. VF: Verbal Fluency; CTH: Cortical Thickness



**Fig. 6a:** Changes in cortical thickness correlated with changes in Beck Depressive Inventory in 12 patients. Means clusters are: right lateral orbito-frontal, right medial orbito-frontal and right rostral middle frontal



**Fig. 6b:** Sense of correlation between SPC of BDI scores and SPC of CTH in right orbitofrontal gyrus SPC: Symetric Percent Change. BDI: Beck Depression Inventoory; CTH: Cortical Thickness

#### 3.2.2.4. Discussion

##### Cognitive modification in ALS

- *At baseline*

Our patients have impaired executive functions compared to controls. The most affected executive functions are inhibition and set-shifting abilities. Executive functions are the most frequently impaired in ALS, particularly verbal fluency (Beeldman et al., 2016; Kasper et al., 2015b; Phukan et al., 2012). In our study, we found a decrease in verbal fluency, but only in the letter condition. The absence of impairment of categorical verbal fluency fits with the fact that the impairment of letter verbal fluency is due to an executive dysfunction more than a semantic disorder. At baseline, nearly 40 % of our patients present n executive cognitive impairment and could thus be classified as ALS eci (Montuschi et al., 2015). These results are in line with those of previous studies (Beeldman et al., 2016; Byrne et al., 2012; Kasper et al., 2015b).

Memory is, comparatively, largely spared in our patients. Indeed, no patient has a visual memory deficit as assessed by the Doors test, and only three of them (8%) have a defective immediate recall at the CVLT and that the average z-scores at immediate and delayed recalls and recognition are in the normal range. Among the three patients with memory deficit, only one passed all the other neuropsychological tasks and was not deficient; the three patients underwent the facial emotional recognition task in whom two were impaired at basic and complex emotion recognition (data not shown). Thus only one patient had a selective memory deficit. Memory changes have been found in ALS patients (Phukan et al., 2012; Ringholz et al., 2005) but have usually been observed in patients with other cognitive impairments (Strong, 2017). Memory has been reported to be either intact (Trojsi et al., 2019) or not predominantly impaired (Kilani et al., 2004; Schreiber et al., 2005). Furthermore, when present, memory deficit affects a small proportion of patients (4% in Phukan et al. study's 2012)(Phukan et al., 2012).

- *Overtime*

Cognitively impaired patients are under-represented at follow-up with respect to baseline. This is likely caused by a higher rate of attrition in patients with cognitive impairment at baseline because of faster neurological decline (Elamin et al., 2013). In those patients who reached the follow-up examination, no change in performances was observed in most cognitive tests (TMTB-A, VF, LN-sequencing, episodic and visual memory tasks). Only HSCT scores were significantly lower compared to baseline pointing to a degradation of the inhibition capabilities. These results are in line with those found in the majority of longitudinal studies, with apparent stability over time of executive and memory functions including in those who had impaired performances at baseline (Bock et al., 2017; Burkhardt et al., 2017; Kasper et al., 2016; Kilani et al., 2004; Poletti et al., 2018; Schreiber et al., 2005). A learning effect in the Total score and memory task of the ECASS on repeated examinations has even been described (Poletti et al., 2018). Some other authors showed that patients decreased their performances overtime regarding discourse contents (Roberts-South, Findlater, Strong, & Orange, 2012) or reaction times (Gillingham et al., 2017). The evolution can be different according to subgroups. In Elamin et al. study (2013) (Elamin et al., 2013) patients without initial cognitive deficits remained cognitively stable whereas those with initial cognitive deficits worsened overtime. This result is in line with that of Chio et al (2019)

(Chiò et al., 2019), who showed in a large sample of patients (including ALS-FTD cases) that the rate of cognitively impaired subjects increased across stages. In our study, all cognitively impaired patients at follow-up were also affected at baseline. The stratification of patients and the large number of neuropsychological testing batteries in use across centers, may explain these inconsistencies.

We also found that inhibition performances decreased over time in patients, while the other executive function performances were stable. This inhibition decrease has not been reported, yet, in the literature. Inhibition is a cognitive process consisting in the ability to inhibit responses, prevent undesired responses and facilitate goal-directed behavior (Perri, 2019). It has to be distinguished from set-shifting (Miyake et al., 2000). These two functions are supported by different neural networks even if there is an overlap (Dajani & Uddin, 2015; Stuphorn & Emeric, 2012).

Inhibition of action, ie behavioral inhibition, is thought to share the same neurophysiological bases as inhibition of attention (Diamond, 2013). In ALS, behavioral changes are also present (Burke et al., 2017; Gibbons, Richardson, Neary, & Snowden, 2008) and disinhibition is one of them. Furthermore, degree of this pathological behavior increases over time (Gillingham et al., 2017; Poletti et al., 2018; S. Woolley et al., 2018). This change could be underlined by deterioration of inhibition capacities even if it is not always observed.

Overall, executive dysfunction in our patients seems to remain relatively stable over time. Some caution has however to be taken. When impairment of executive functions is more severe (causing a cognitive impairment), trajectory of this impairment is probably different. Subtle other cognitive deficit (e.g. language) could appear with disease advancement.

### Facial emotion recognition in ALS

- *At baseline*

Performances of recognition of complex emotions (eyes and faces) are impaired in our patients compared to controls. We did not detect any impairment of the recognition of basic emotions (face and eyes). Our results are similar to those of Andrews et al. (2017) (Andrews, Staios, Howe, Reardon, & Fisher, 2017) and Woolley and Rush (2017) (S. C. Woolley & Rush, 2017) and evoke a deficit in the affective ToM. Trojsi et al. (2016) (Trojsi et al., 2016)

studied ToM in ALS and reported degradation of Emotional Attribution Task (affective ToM) and emotional recognition. Similarly, Van der Hulst et al. (2015) (van der Hulst, Bak, & Abrahams, 2015) reported an impairment of affective ToM in 36% of ALS. ToM deficit in ALS has also been shown for the cognitive component (Carluer et al., 2015; Meier et al., 2010). These results support the multisystemic character of ALS with evocative damage of global frontal lobe degeneration (Van Der Hulst, 2015) and corroborate the continuum theory between ALS and FTD (Lillo et al., 2012).

The significant negative correlations between complex emotional recognition performances and TMT B-A time and letter VF index suggest that, in our patients, affective ToM abilities are driven, at least in part, by executive function. This is in line with the results of most previous studies, for both cognitive and affective ToM (Burke et al., 2016; Carluer et al., 2015; Girardi, MacPherson, & Abrahams, 2011), with a few exceptions (Andrews et al., 2017).

- *Overtime*

Our results showed no significant modifications in complex emotional recognition abilities between the two times of assessment. To our knowledge, only two papers reported data on evolution over time of social cognition in ALS. Gillingham et al. (2017) (Gillingham et al., 2017) found an improvement of the identification of angry faces, but not of other emotions, and performances at first or second-order ToM tasks did not change. Trojsi et al. (2017) (Trojsi et al., 2017) studied both affective and cognitive ToM in 21 patients with ALS, at baseline and 6 months later. ToM performances were normal in all subjects at baseline, but patients with bulbar onset declined on both cognitive and affective ToM, while in those with spinal onset only cognitive ToM was impaired at follow-up. Further studies are needed to shed light on which parameters influence affective ToM trajectories.

### Psychological adjustment in ALS

- *Psychological state at baseline and follow up*

We found that 49% of patients had signs of depression, at a mild to severe level, 22 % had a moderate to very high anxiety state level and 11% had a moderate to high anxiety trait level. It is difficult to prejudge the importance of depression and anxious disorder in ALS. Our

results approach those of studies assessing prevalence of depressive symptoms using the BDI and showing rates ranging from 20 to 40 % (Ferentinos et al., 2011; Grabler, Weyen, Juckel, Tegenthoff, & Mavrogiorgou-Juckel, 2018; J. G. Rabkin et al., 2005). Findings in this field are disparate depending on used instruments (Ferentinos et al., 2011) and the moment of assessment with higher prevalence appearing the year before and the year after diagnosis (Roos et al., 2016). Furthermore, in some studies, ALS patients exhibit the same rate of depression than patients affected by other chronic illness (neuromuscular disease, cancer) (Lulé et al., 2012; Taylor, Wicks, Leigh, & Goldstein, 2010). As the same, prevalence of anxious symptoms in our work borders on those of papers using the STAI-Y scale and in which rates range from 30 to 75% (Grabler et al., 2018; Kurt, Nijboer, Matuz, & Kübler, 2007; Vignola et al., 2008).

However, even if our ALS sample scored higher than controls to the BDI and STA-Y state scales, their mean scores at depressive and anxious scales remain low. Thus, authentic anxious or depressive disorders are rare in ALS but patients often exhibit some psychological suffering indicating that they are not indifferent to their condition.

We noted no significant changes in BDI or in STAI-Y scores overtime despite the neurological deterioration. This has already been observed in previous studies (Gauthier et al., 2007; Matuz et al., 2015; McElhiney et al., 2009; J. G. Rabkin et al., 2005). Furthermore, there were no significant changes in proportion of patients with or without depressive or anxious state symptoms at T2 vs T1. The psychological state of patients thus could be primarily driven by the disease state in itself rather than by its physical consequences, in terms of disability.

- Determinants of psychological state

At baseline, we did not find significant correlations between depressive or anxious symptoms and neurological state or onset-type, which is in line with some studies (Young et al., 2019) while others did demonstrate a negative impact of bulbar signs on psychological state with positive correlations between depressive and anxious symptoms and bulbar signs (Hillemacher et al., 2004; Jelsone-Swain et al., 2012; Miglioretti, Mazzini, Oggioni, Testa, & Monaco, 2008; Siciliano et al., 2019). However in our patients, at follow up, bulbar symptoms positively correlated to anxiety indicating that patients having more difficulties swallowing

and speaking had more anxious symptoms. Most studies have found no correlation between limb motor disability and mood distress (Chen et al., 2015; Jelsone-Swain et al., 2012; Lulé, Häcker, Ludolph, Birbaumer, & Kübler, 2008; Thakore & Pioro, 2016; Young et al., 2019). The psychological state is also influenced by the coping strategies used by the patients to face the disease. Of these, emotional regulation strategy, active resolving problem strategy and search for social support seem to be the most determinant on psychological reaction in patients (Jakobsson Larsson, Nordin, & Nygren, 2016; Matuz et al., 2010).

In our patients, we found a positive correlation between depressive symptoms and eyes emotional recognition scores, meaning that the more they were depressed, the better they scored at tasks of affective ToM. The FET task included more neutral and negative emotions than positive ones. To our knowledge, previous studies in ALS patients have found no such correlation between depression and emotional processing (Cuddy, Papps, Thambisetty, Leigh, & Goldstein, 2012; Zimmerman et al., 2007). On the other hand, individuals diagnosed with major depressive disorder exhibit an attentional bias toward negative emotional cues with increased vigilance and selective attention towards sad expressions and away from happy expressions (Bourke, Douglas, & Porter, 2010; Leppänen, 2006). We could hypothesize then that in ALS, when abilities to recognize facial emotions (specially neutral and negative ones) are preserved, patients are more likely to depress themselves. This could mean that the loss of affective ToM skills, caused by the extra-motor lesions of the disease, somewhat protects the subject from the suffering that would be expected in such a dreadful disease.

#### Cortical thickness in ALS and its correlates with deficient extra-motor manifestations

- Cortical thickness changes in ALS

At baseline, we observed a reduction in CTH of right and left motor regions (precentral, poscentral and paracentral) and nonmotor areas including the prefrontal cortex (superior and middle frontal, orbitalis), right insula, temporal areas (superior and middle temporal, fusiform) and small parts of the parietal and occipital lobes. This widespread reduction of CTH in ALS has been well described by other studies (Agosta et al., 2012b; d'Ambrosio et al., 2014; Mezzapesa et al., 2013; Thorns et al., 2013; Zhang et al., 2014) and fits with the fact that ALS is a multi-system disease the lesions of which may extend well beyond motor cortical areas.

At follow-up, the reduction in cortical thickness continues with reduction in the right and left motor areas (precentral, post-central and paracentral), in the prefrontal cortex with extension of damage to the inferior frontal cortex (lateral orbito-frontal, medial orbito-frontal), decrease of CTH in temporal lobes with extension to the right and left hippocampal and fusiform regions. These findings confirm results of other longitudinal studies in this field (Bede & Hardiman, 2018; Kwan et al., 2012; Schuster, Kasper, Dyrba, et al., 2014; Walhout et al., 2015). Regardless to motor areas changes overtime, some studies found no decrease in CTH at follow-up (Cardenas-Blanco et al., 2016; de Albuquerque et al., 2017). In ALS, cortical alteration with disease progression would focused on non motor-areas.

- *Neural Substrates of extra-motor manifestations in ALS*

At baseline, cortical thickness correlated positively with eyes complex emotional recognition scores in the left middle and inferior frontal gyri (caudale middle and rostral middle frontal, triangularis, opercularis), left and right premotor areas, right superior and inferior temporal cortex and right parietal and occipital areas. A part of CTH of the left precentral is both reduced in patients and correlated to the eyes complex emotional recognition, which suggests a role of the alteration in this region in affective ToM deficit in ALS. Otherwise, the role of inferior frontal gyrus, the orbito-frontal and middle frontal gyrus in affective ToM is well recognized from the knowledge of the consequences of damage in these areas or functional MRI studies in healthy subjects (Abu-Akel & Shamay-Tsoory, 2011; S. G. Shamay-Tsoory et al., 2005; Simone G. Shamay-Tsoory & Aharon-Peretz, 2007; Thye, Ammons, Murdaugh, & Kana, 2018). The superior temporal lobe as well as the precentral cortex are also implicated in ToM (Bodden et al., 2013). Our study is the first to report CTH correlates with affective ToM and completes and reinforces results obtained by Cerami et al. with voxel-based morphometry (Cerami et al., 2014), showing the implication of the ventromedial and orbito-frontal prefrontal cortex in affective ToM in ALS.

Taking into account the variations from baseline to follow-up, we also found correlations between 1) the decrease of verbal fluency and the CTH of the right and left middle and inferior frontal gyri, right and left orbitofrontal cortex, and right and left insula, and 2) the increase in TMT B-A time and the CTH of the pre- and postcentral gyri.

CTH of some of these regions is also either reduced at baseline or decreased between the two scans: right pre and post central, right orbitalis, right insula, right lateral orbito-frontal and rostral middle frontal. This suggests that altered CTH in these areas is implicated in executive deficit in ALS. The neural network involved in mental flexibility (assessed with verbal fluency and TMT) includes ventrolateral prefrontal cortex, dorso-lateral prefrontal cortex, anterior cingulate, right anterior insula, premotor cortex, inferior and superior parietal cortices, inferior temporal cortex, occipital cortex, and subcortical structures such as the caudate and thalamus (Dajani & Uddin, 2015). It is the first study correlating executive function and CTH and we demonstrate that in ALS CTH in the neural circuit implicated in mental flexibility is decreased and that explain letter verbal fluency decline.

Finally, we found a negative correlation between variations between the two examinations of depressive symptoms and variations of CTH in the right orbito frontal and middle frontal areas which means that lower was the CTH in these regions more the patients were depressed. Mood depressive disorder has been found to be associated to cortical and subcortical abnormalities including structural and functional changes. Ventromedial prefrontal cortex is a core cerebral region implicated in depression with hyperactivity in functional imaging during a depressive state but its volume or CTH has been found either reduced (Gbyl et al., 2019; Marrus et al., 2015; van Tol et al., 2010) or increased (Suh et al., 2019). It is thus difficult to conclude about the role of orbitofrontal and middle frontal regions in psychological state in ALS.

Some limits in our study have to be noted: firstly, it would have been preferable to have a control group for the follow-up assessment, especially regarding the evolution of the cortical thickness. This would have allowed us to distinguish between what is relevant to the disease itself and what is age-related evolution of the cortical thickness. However, it is unlikely that in 9 months the cortical thickness will change without a pathological process. Secondary, not all patients had all tests, which have sometimes reduced our sample. Generalization of our results must be done with caution. We did not used specific tools for ALS, but patients included in the present study were able to pass tests and we take into account the impact of the illness for verbal fluency calculating an index. Finally, patients not included at follow-up were more altered neurologically at baseline and those one could have possibly another trajectory of their

symptoms. However, apart from ALS-FRS scores, patients not included at follow-up did not differ on the other neurological and socio-demographic parameters.

#### **3.2.2.4. Conclusion**

Longitudinal studies of extra-motor manifestations of ALS are scarce. Our work adds to the knowledge in this area demonstrating that even in case of an initial deficit at baseline in executive function and affective ToM performances, there is no degradation of these domains overtime in a group of patients. Furthermore, we did not find impairment in verbal and visual episodic memory neither at baseline nor at follow-up. The way in which evolve memory abilities in ALS has to be better understood. Despite continuing physical deterioration, psychiatric symptoms do not increase with time. An emergent issue seems to be that patients with extra-motor alterations (e.g ToM) would be less depressed than the others. On the other hand, bulbar signs are a source of anxious manifestations. In parallel to this, the cortical thickness continues to be reduced with an extension of the involvement to the extra-motor regions, notably the prefrontal and temporal cortices. We also found that reduction of cortical thickness in some regions (the middle and inferior frontal gyrus and of the orbitofrontal cortex) seems responsible for the deficit in mental flexibility in ALS. Other studies are still necessary in order to understand the reasons for the different evolutions of motor and extra-motor disorders.

#### **3.2.2.5. References**

- Abrahams, S., Leigh, P. N., & Goldstein, L. H. (2005). Cognitive change in ALS: a prospective study. *Neurology*, *64*(7), 1222-1226.  
<https://doi.org/10.1212/01.WNL.0000156519.41681.27>
- Abrahams, S., Leigh, P. N., Harvey, A., Vythelingum, G. N., Gris , D., & Goldstein, L. H. (2000). Verbal fluency and executive dysfunction in amyotrophic lateral sclerosis (ALS). *Neuropsychologia*, *38*(6), 734-747.
- Abu-Akel, A., & Shamay-Tsoory, S. (2011). Neuroanatomical and neurochemical bases of theory of mind. *Neuropsychologia*, *49*(11), 2971-2984.  
<https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2011.07.012>

- Agosta, F., Ferraro, P. M., Riva, N., Spinelli, E. G., Chiò, A., Canu, E., ... Filippi, M. (2016). Structural brain correlates of cognitive and behavioral impairment in MND. *Human Brain Mapping, 37*(4), 1614-1626. <https://doi.org/10.1002/hbm.23124>
- Agosta, F., Valsasina, P., Riva, N., Copetti, M., Messina, M. J., Prella, A., ... Filippi, M. (2012a). The cortical signature of amyotrophic lateral sclerosis. *PloS One, 7*(8), e42816. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0042816>
- Agosta, F., Valsasina, P., Riva, N., Copetti, M., Messina, M. J., Prella, A., ... Filippi, M. (2012b). The cortical signature of amyotrophic lateral sclerosis. *PloS One, 7*(8), e42816. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0042816>
- Andrews, S. C., Staios, M., Howe, J., Reardon, K., & Fisher, F. (2017). Multimodal emotion processing deficits are present in amyotrophic lateral sclerosis. *Neuropsychology, 31*(3), 304-310. <https://doi.org/10.1037/neu0000323>
- Baddeley, A. D., Emslie, H., & Nimmo-Smith, I. (1994). *Doors and People: A Test of Visual and Verbal Recall and Recognition. Manual*. Thames Valley Test Company.
- Baron-Cohen, S., Wheelwright, S., Hill, J., Raste, Y., & Plumb, I. (2001a). The « Reading the Mind in the Eyes » Test revised version: a study with normal adults, and adults with Asperger syndrome or high-functioning autism. *Journal of Child Psychology and Psychiatry, and Allied Disciplines, 42*(2), 241-251.
- Baron-Cohen, S., Wheelwright, S., Hill, J., Raste, Y., & Plumb, I. (2001b). The « Reading the Mind in the Eyes » Test revised version: a study with normal adults, and adults with Asperger syndrome or high-functioning autism. *Journal of Child Psychology and Psychiatry, and Allied Disciplines, 42*(2), 241-251.
- Beck, A. T., Ward, C. H., Mendelson, M., Mock, J., & Erbaugh, J. (1961). An inventory for measuring depression. *Archives of General Psychiatry, 4*, 561-571. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.1961.01710120031004>
- Bede, P., & Hardiman, O. (2018). Longitudinal structural changes in ALS: a three time-point imaging study of white and gray matter degeneration. *Amyotrophic Lateral Sclerosis & Frontotemporal Degeneration, 19*(3-4), 232-241. <https://doi.org/10.1080/21678421.2017.1407795>
- Beeldman, E., Raaphorst, J., Klein Twennaar, M., de Visser, M., Schmand, B. A., & de Haan, R. J. (2016). The cognitive profile of ALS: a systematic review and meta-analysis

- update. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 87(6), 611-619.  
<https://doi.org/10.1136/jnnp-2015-310734>
- Benbrika, S., Desgranges, B., Eustache, F., & Viader, F. (2019). Cognitive, Emotional and Psychological Manifestations in Amyotrophic Lateral Sclerosis at Baseline and Overtime: A Review. *Frontiers in Neuroscience*, 13, 951.  
<https://doi.org/10.3389/fnins.2019.00951>
- Bock, M., Duong, Y.-N., Kim, A., Allen, I., Murphy, J., & Lomen-Hoerth, C. (2017). Progression and effect of cognitive-behavioral changes in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Neurology. Clinical Practice*, 7(6), 488-498.  
<https://doi.org/10.1212/CPJ.0000000000000397>
- Bodden, M. E., Kübler, D., Knake, S., Menzler, K., Heverhagen, J. T., Sommer, J., ... Dodel, R. (2013). Comparing the neural correlates of affective and cognitive theory of mind using fMRI: Involvement of the basal ganglia in affective theory of mind. *Advances in Cognitive Psychology*, 9(1), 32-43. <https://doi.org/10.2478/v10053-008-0129-6>
- Bourke, C., Douglas, K., & Porter, R. (2010). Processing of facial emotion expression in major depression: a review. *The Australian and New Zealand Journal of Psychiatry*, 44(8), 681-696. <https://doi.org/10.3109/00048674.2010.496359>
- Braber, W. (2016). Measurements of cognitive functioning in ALS patients: a longitudinal study [Master thesis]. Consulté 19 février 2019, à l'adresse <http://dspace.library.uu.nl/handle/1874/340869>
- Brown, W. A., & Mueller, P. S. (1970). Psychological function in individuals with amyotrophic lateral sclerosis (ALS). *Psychosomatic Medicine*, 32(2), 141-152.
- Buhour, M.-S., Doidy, F., Mondou, A., Pélerin, A., Carluer, L., Eustache, F., ... Desgranges, B. (2017). Voxel-based mapping of grey matter volume and glucose metabolism profiles in amyotrophic lateral sclerosis. *EJNMMI Research*, 7(1), 21.  
<https://doi.org/10.1186/s13550-017-0267-2>
- Bungener, C., Piquard, A., Pradat, P.-F., Salachas, F., Meininger, V., & Lacomblez, L. (2005). Psychopathology in amyotrophic lateral sclerosis: a preliminary study with 27 ALS patients. *Amyotrophic Lateral Sclerosis and Other Motor Neuron Disorders: Official Publication of the World Federation of Neurology, Research Group on Motor Neuron Diseases*, 6(4), 221-225. <https://doi.org/10.1080/14660820510037863>

- Burgess, P. W., Shallice, T., & Thames Valley Test Company. (1997). *The Hayling and Brixton tests*. Bury St Edmunds: Thames Valley Test Company.
- Burke, T., Pinto-Grau, M., Lonergan, K., Bede, P., O'Sullivan, M., Heverin, M., ... Hardiman, O. (2017). A Cross-sectional population-based investigation into behavioral change in amyotrophic lateral sclerosis: subphenotypes, staging, cognitive predictors, and survival. *Annals of Clinical and Translational Neurology*, 4(5), 305-317. <https://doi.org/10.1002/acn3.407>
- Burke, T., Pinto-Grau, M., Lonergan, K., Elamin, M., Bede, P., Costello, E., ... Pender, N. (2016). Measurement of Social Cognition in Amyotrophic Lateral Sclerosis: A Population Based Study. *PloS One*, 11(8), e0160850. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0160850>
- Burkhardt, C., Neuwirth, C., & Weber, M. (2017). Longitudinal assessment of the Edinburgh Cognitive and Behavioural Amyotrophic Lateral Sclerosis Screen (ECAS): lack of practice effect in ALS patients? *Amyotrophic Lateral Sclerosis & Frontotemporal Degeneration*, 18(3-4), 202-209. <https://doi.org/10.1080/21678421.2017.1283418>
- Byrne, S., Elamin, M., Bede, P., Shatunov, A., Walsh, C., Corr, B., ... Hardiman, O. (2012). Cognitive and clinical characteristics of patients with amyotrophic lateral sclerosis carrying a C9orf72 repeat expansion: a population-based cohort study. *The Lancet. Neurology*, 11(3), 232-240. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(12\)70014-5](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(12)70014-5)
- Cardenas-Blanco, A., Machts, J., Acosta-Cabronero, J., Kaufmann, J., Abdulla, S., Kollwe, K., ... Nestor, P. J. (2016). Structural and diffusion imaging versus clinical assessment to monitor amyotrophic lateral sclerosis. *NeuroImage. Clinical*, 11, 408-414. <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2016.03.011>
- Carelli, L., Solca, F., Faini, A., Madotto, F., Lafronza, A., Monti, A., ... Poletti, B. (2018). The Complex Interplay Between Depression/Anxiety and Executive Functioning: Insights From the ECAS in a Large ALS Population. *Frontiers in Psychology*, 9, 450. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2018.00450>
- Carluer, L., Mondou, A., Buhour, M.-S., Laisney, M., Pélerin, A., Eustache, F., ... Desgranges, B. (2015). Neural substrate of cognitive theory of mind impairment in amyotrophic lateral sclerosis. *Cortex; a Journal Devoted to the Study of the Nervous System and Behavior*, 65, 19-30. <https://doi.org/10.1016/j.cortex.2014.12.010>

- Cavallo, M., Adenzato, M., Macpherson, S. E., Karwig, G., Enrici, I., & Abrahams, S. (2011). Evidence of social understanding impairment in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *PloS One*, 6(10), e25948. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0025948>
- Cerami, C., Dodich, A., Canessa, N., Crespi, C., Iannaccone, S., Corbo, M., ... Cappa, S. F. (2014). Emotional empathy in amyotrophic lateral sclerosis: a behavioural and voxel-based morphometry study. *Amyotrophic Lateral Sclerosis & Frontotemporal Degeneration*, 15(1-2), 21-29. <https://doi.org/10.3109/21678421.2013.785568>
- Chen, D., Guo, X., Zheng, Z., Wei, Q., Song, W., Cao, B., ... Shang, H. (2015). Depression and anxiety in amyotrophic lateral sclerosis: correlations between the distress of patients and caregivers. *Muscle & Nerve*, 51(3), 353-357. <https://doi.org/10.1002/mus.24325>
- Chiò, A., Moglia, C., Canosa, A., Manera, U., Vasta, R., Brunetti, M., ... Calvo, A. (2019). Cognitive impairment across ALS clinical stages in a population-based cohort. *Neurology*, 93(10), e984-e994. <https://doi.org/10.1212/WNL.00000000000008063>
- Consonni, M., Cappa, S. F., Dalla Bella, E., Contarino, V. E., & Lauria, G. (2018). Cortical correlates of behavioural change in amyotrophic lateral sclerosis. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2018-318619>
- Cuddy, M., Papps, B. J., Thambisetty, M., Leigh, P. N., & Goldstein, L. H. (2012). Processing and memory for emotional and neutral material in amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotrophic Lateral Sclerosis: Official Publication of the World Federation of Neurology Research Group on Motor Neuron Diseases*, 13(6), 592-598. <https://doi.org/10.3109/17482968.2012.708936>
- d'Ambrosio, A., Gallo, A., Trojsi, F., Corbo, D., Esposito, F., Cirillo, M., ... Tedeschi, G. (2014). Frontotemporal Cortical Thinning in Amyotrophic Lateral Sclerosis. *American Journal of Neuroradiology*, 35(2), 304-310. <https://doi.org/10.3174/ajnr.A3753>
- Dajani, D. R., & Uddin, L. Q. (2015). Demystifying cognitive flexibility: Implications for clinical and developmental neuroscience. *Trends in Neurosciences*, 38(9), 571-578. <https://doi.org/10.1016/j.tins.2015.07.003>
- Davis, C., Bradshaw, C. M., & Szabadi, E. (1999). The Doors and People Memory Test: validation of norms and some new correction formulae. *The British Journal of Clinical Psychology*, 38(3), 305-314.

- de Albuquerque, M., Branco, L. M. T., Rezende, T. J. R., de Andrade, H. M. T., Nucci, A., & França, M. C. (2017). Longitudinal evaluation of cerebral and spinal cord damage in Amyotrophic Lateral Sclerosis. *NeuroImage. Clinical*, *14*, 269-276.  
<https://doi.org/10.1016/j.nicl.2017.01.024>
- De Ryck, A., Brouns, R., Franssen, E., Geurden, M., Van Gestel, G., Wilssens, I., ... Engelborghs, S. (2013). A prospective study on the prevalence and risk factors of poststroke depression. *Cerebrovascular Diseases Extra*, *3*(1), 1-13.  
<https://doi.org/10.1159/000345557>
- Delis, D., Kramer, J., Kaplan, E., & Ober, B. (1987). *The California Verbal Learning Test fr.* New York: Psychological Corporation.
- Diamond, A. (2013). Executive functions. *Annual Review of Psychology*, *64*, 135-168.  
<https://doi.org/10.1146/annurev-psych-113011-143750>
- Elamin, M., Bede, P., Byrne, S., Jordan, N., Gallagher, L., Wynne, B., ... Hardiman, O. (2013). Cognitive changes predict functional decline in ALS: a population-based longitudinal study. *Neurology*, *80*(17), 1590-1597.  
<https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e31828f18ac>
- Ferentinos, P., Paparrigopoulos, T., Rentzos, M., Zouvelou, V., Alexakis, T., & Evdokimidis, I. (2011). Prevalence of major depression in ALS: comparison of a semi-structured interview and four self-report measures. *Amyotrophic Lateral Sclerosis: Official Publication of the World Federation of Neurology Research Group on Motor Neuron Diseases*, *12*(4), 297-302. <https://doi.org/10.3109/17482968.2011.556744>
- Fischl, B., & Dale, A. M. (2000). Measuring the thickness of the human cerebral cortex from magnetic resonance images. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *97*(20), 11050-11055.
- Gardner, R., Oliver-Muñoz, S., Fisher, L., & Empting, L. (1981). Mattis Dementia Rating Scale: internal reliability study using a diffusely impaired population. *Journal of Clinical Neuropsychology*, *3*(3), 271-275.
- Gauthier, A., Vignola, A., Calvo, A., Cavallo, E., Moglia, C., Sellitti, L., ... Chiò, A. (2007). A longitudinal study on quality of life and depression in ALS patient-caregiver couples. *Neurology*, *68*(12), 923-926.  
<https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000257093.53430.a8>

- Gbyl, K., Rostrup, E., Raghava, J. M., Carlsen, J. F., Schmidt, L. S., Lindberg, U., ... Videbech, P. (2019). Cortical thickness following electroconvulsive therapy in patients with depression: a longitudinal MRI study. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 140(3), 205-216. <https://doi.org/10.1111/acps.13068>
- Gibbons, Z. C., Richardson, A., Neary, D., & Snowden, J. S. (2008). Behaviour in amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotrophic Lateral Sclerosis: Official Publication of the World Federation of Neurology Research Group on Motor Neuron Diseases*, 9(2), 67-74. <https://doi.org/10.1080/17482960701642437>
- Gillingham, S. M., Yunusova, Y., Ganda, A., Rogaeva, E., Black, S. E., Stuss, D. T., & Zinman, L. (2017). Assessing cognitive functioning in ALS: A focus on frontal lobe processes. *Amyotrophic Lateral Sclerosis & Frontotemporal Degeneration*, 18(3-4), 182-192. <https://doi.org/10.1080/21678421.2016.1248977>
- Giordana, M. T., Ferrero, P., Grifoni, S., Pellerino, A., Naldi, A., & Montuschi, A. (2011). Dementia and cognitive impairment in amyotrophic lateral sclerosis: a review. *Neurological Sciences: Official Journal of the Italian Neurological Society and of the Italian Society of Clinical Neurophysiology*, 32(1), 9-16. <https://doi.org/10.1007/s10072-010-0439-6>
- Girardi, A., MacPherson, S. E., & Abrahams, S. (2011). Deficits in emotional and social cognition in amyotrophic lateral sclerosis. *Neuropsychology*, 25(1), 53-65. <https://doi.org/10.1037/a0020357>
- Godefroy, O., & GREFEX. (2008). *Fonctions exécutives et pathologies neurodégénératives et psychiatriques*. Marseille: Solal.
- Gordon, P. H., Delgadillo, D., Piquard, A., Bruneteau, G., Pradat, P.-F., Salachas, F., ... Lacomblez, L. (2011). The range and clinical impact of cognitive impairment in French patients with ALS: a cross-sectional study of neuropsychological test performance. *Amyotrophic Lateral Sclerosis: Official Publication of the World Federation of Neurology Research Group on Motor Neuron Diseases*, 12(5), 372-378. <https://doi.org/10.3109/17482968.2011.580847>
- Grabler, M. R., Weyen, U., Juckel, G., Tegenthoff, M., & Mavrogiorgou-Juckel, P. (2018). Death Anxiety and Depression in Amyotrophic Lateral Sclerosis Patients and Their Primary Caregivers. *Frontiers in Neurology*, 9, 1035. <https://doi.org/10.3389/fneur.2018.01035>

- Hammer, E. M., Häcker, S., Hautzinger, M., Meyer, T. D., & Kübler, A. (2008). Validity of the ALS-Depression-Inventory (ADI-12)--a new screening instrument for depressive disorders in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Journal of Affective Disorders*, *109*(1-2), 213-219. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2007.11.012>
- Han, X., Jovicich, J., Salat, D., van der Kouwe, A., Quinn, B., Czanner, S., ... Fischl, B. (2006). Reliability of MRI-derived measurements of human cerebral cortical thickness: The effects of field strength, scanner upgrade and manufacturer. *NeuroImage*, *32*(1), 180-194. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2006.02.051>
- Hautzinger, M. (1991). [The Beck Depression Inventory in clinical practice]. *Der Nervenarzt*, *62*(11), 689-696.
- Hillemacher, T., Grässel, E., Tigges, S., Bleich, S., Neundörfer, B., Kornhuber, J., & Hecht, M. J. (2004). Depression and bulbar involvement in amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotrophic Lateral Sclerosis and Other Motor Neuron Disorders: Official Publication of the World Federation of Neurology, Research Group on Motor Neuron Diseases*, *5*(4), 245-249.
- Hot, P., Klein-Koerkamp, Y., Borg, C., Richard-Mornas, A., Zsoldos, I., Paignon Adeline, A., ... Baciú, M. (2013). Fear recognition impairment in early-stage Alzheimer's disease: when focusing on the eyes region improves performance. *Brain and Cognition*, *82*(1), 25-34. <https://doi.org/10.1016/j.bandc.2013.02.001>
- Jakobsson Larsson, B., Nordin, K., & Nygren, I. (2016). Coping with amyotrophic lateral sclerosis; from diagnosis and during disease progression. *Journal of the Neurological Sciences*, *361*, 235-242. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2015.12.042>
- Jelsone-Swain, L., Persad, C., Votruba, K. L., Weisenbach, S. L., Johnson, T., Gruis, K. L., & Welsh, R. C. (2012). The Relationship between Depressive Symptoms, Disease State, and Cognition in Amyotrophic Lateral Sclerosis. *Frontiers in Psychology*, *3*, 542. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2012.00542>
- Kamminga, J., Leslie, F. V. C., Hsieh, S., Caga, J., Mioshi, E., Hornberger, M., ... Burrell, J. R. (2016). Syntactic comprehension deficits across the FTD-ALS continuum. *Neurobiology of Aging*, *41*, 11-18. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2016.02.002>
- Kasper, E., Schuster, C., Machts, J., Bittner, D., Vielhaber, S., Benecke, R., ... Prudlo, J. (2015a). Dysexecutive functioning in ALS patients and its clinical implications.

- Amyotrophic Lateral Sclerosis & Frontotemporal Degeneration*, 16(3-4), 160-171.  
<https://doi.org/10.3109/21678421.2015.1026267>
- Kasper, E., Schuster, C., Machts, J., Bittner, D., Vielhaber, S., Benecke, R., ... Prudlo, J. (2015b). Dysexecutive functioning in ALS patients and its clinical implications. *Amyotrophic Lateral Sclerosis & Frontotemporal Degeneration*, 16(3-4), 160-171.  
<https://doi.org/10.3109/21678421.2015.1026267>
- Kasper, E., Zydatis, K., Schuster, C., Machts, J., Bittner, D., Kaufmann, J., ... Prudlo, J. (2016). No Change in Executive Performance in ALS Patients: A Longitudinal Neuropsychological Study. *Neuro-Degenerative Diseases*, 16(3-4), 184-191.  
<https://doi.org/10.1159/000440957>
- Kaszás, B., Kovács, N., Balás, I., Kállai, J., Aschermann, Z., Kerekes, Z., ... Karádi, K. (2012). Sensitivity and specificity of Addenbrooke's Cognitive Examination, Mattis Dementia Rating Scale, Frontal Assessment Battery and Mini Mental State Examination for diagnosing dementia in Parkinson's disease. *Parkinsonism & Related Disorders*, 18(5), 553-556. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2012.02.010>
- Kilani, M., Micallef, J., Soubrouillard, C., Rey-Lardiller, D., Dematteï, C., Dib, M., ... Blin, O. (2004). A longitudinal study of the evolution of cognitive function and affective state in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotrophic Lateral Sclerosis and Other Motor Neuron Disorders: Official Publication of the World Federation of Neurology, Research Group on Motor Neuron Diseases*, 5(1), 46-54.  
<https://doi.org/10.1080/14660820310017560>
- Kurt, A., Nijboer, F., Matuz, T., & Kübler, A. (2007). Depression and anxiety in individuals with amyotrophic lateral sclerosis: epidemiology and management. *CNS Drugs*, 21(4), 279-291. <https://doi.org/10.2165/00023210-200721040-00003>
- Kwan, J. Y., Meoded, A., Danielian, L. E., Wu, T., & Floeter, M. K. (2012). Structural imaging differences and longitudinal changes in primary lateral sclerosis and amyotrophic lateral sclerosis. *NeuroImage. Clinical*, 2, 151-160.  
<https://doi.org/10.1016/j.nicl.2012.12.003>
- Leppänen, J. M. (2006). Emotional information processing in mood disorders: a review of behavioral and neuroimaging findings. *Current Opinion in Psychiatry*, 19(1), 34-39.  
<https://doi.org/10.1097/01.yco.0000191500.46411.00>

- Lillo, P., Mioshi, E., Burrell, J. R., Kiernan, M. C., Hodges, J. R., & Hornberger, M. (2012). Grey and white matter changes across the amyotrophic lateral sclerosis-frontotemporal dementia continuum. *PloS One*, 7(8), e43993. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0043993>
- Lillo, P., Mioshi, E., Zoing, M. C., Kiernan, M. C., & Hodges, J. R. (2011). How common are behavioural changes in amyotrophic lateral sclerosis? *Amyotrophic Lateral Sclerosis: Official Publication of the World Federation of Neurology Research Group on Motor Neuron Diseases*, 12(1), 45-51. <https://doi.org/10.3109/17482968.2010.520718>
- Ludolph, A., Drory, V., Hardiman, O., Nakano, I., Ravits, J., Robberecht, W., ... WFN Research Group On ALS/MND. (2015). A revision of the El Escorial criteria - 2015. *Amyotrophic Lateral Sclerosis & Frontotemporal Degeneration*, 16(5-6), 291-292. <https://doi.org/10.3109/21678421.2015.1049183>
- Lulé, D., Häcker, S., Ludolph, A., Birbaumer, N., & Kübler, A. (2008). Depression and quality of life in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Deutsches Arzteblatt International*, 105(23), 397-403. <https://doi.org/10.3238/arztebl.2008.0397>
- Lulé, D., Kurt, A., Jürgens, R., Kassubek, J., Diekmann, V., Kraft, E., ... Anders, S. (2005). Emotional responding in amyotrophic lateral sclerosis. *Journal of Neurology*, 252(12), 1517-1524. <https://doi.org/10.1007/s00415-005-0907-8>
- Lulé, D., Pauli, S., Altintas, E., Singer, U., Merk, T., Uttner, I., ... Ludolph, A. C. (2012). Emotional adjustment in amyotrophic lateral sclerosis (ALS). *Journal of Neurology*, 259(2), 334-341. <https://doi.org/10.1007/s00415-011-6191-x>
- Marrus, N., Belden, A., Nishino, T., Handler, T., Ratnanather, J. T., Miller, M., ... Botteron, K. (2015). Ventromedial prefrontal cortex thinning in preschool-onset depression. *Journal of Affective Disorders*, 180, 79-86. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2015.03.033>
- Matuz, T., Birbaumer, N., Hautzinger, M., & Kübler, A. (2010). Coping with amyotrophic lateral sclerosis: an integrative view. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 81(8), 893-898. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2009.201285>
- Matuz, T., Birbaumer, N., Hautzinger, M., & Kübler, A. (2015). Psychosocial adjustment to ALS: a longitudinal study. *Frontiers in Psychology*, 6, 1197. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2015.01197>
- McElhiney, M. C., Rabkin, J. G., Gordon, P. H., Goetz, R., & Mitsumoto, H. (2009). Prevalence of fatigue and depression in ALS patients and change over time. *Journal of*

- Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 80(10), 1146-1149.  
<https://doi.org/10.1136/jnnp.2008.163246>
- Meier, S. L., Charleston, A. J., & Tippett, L. J. (2010). Cognitive and behavioural deficits associated with the orbitomedial prefrontal cortex in amyotrophic lateral sclerosis. *Brain: A Journal of Neurology*, 133(11), 3444-3457.  
<https://doi.org/10.1093/brain/awq254>
- Mezzapesa, D. M., D'Errico, E., Tortelli, R., Distaso, E., Cortese, R., Tursi, M., ... Simone, I. L. (2013). Cortical thinning and clinical heterogeneity in amyotrophic lateral sclerosis. *PloS One*, 8(11), e80748. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0080748>
- Miglioretti, M., Mazzini, L., Oggioni, G. D., Testa, L., & Monaco, F. (2008). Illness perceptions, mood and health-related quality of life in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Journal of Psychosomatic Research*, 65(6), 603-609.  
<https://doi.org/10.1016/j.jpsychores.2008.05.012>
- Miyake, A., Friedman, N. P., Emerson, M. J., Witzki, A. H., Howerter, A., & Wager, T. D. (2000). The unity and diversity of executive functions and their contributions to complex « Frontal Lobe » tasks: a latent variable analysis. *Cognitive Psychology*, 41(1), 49-100. <https://doi.org/10.1006/cogp.1999.0734>
- Montuschi, A., Iazzolino, B., Calvo, A., Moglia, C., Lopiano, L., Restagno, G., ... Chiò, A. (2015). Cognitive correlates in amyotrophic lateral sclerosis: a population-based study in Italy. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 86(2), 168-173.  
<https://doi.org/10.1136/jnnp-2013-307223>
- Murphy, J., Factor-Litvak, P., Goetz, R., Lomen-Hoerth, C., Nagy, P. L., Hupf, J., ... ALS COSMOS. (2016). Cognitive-behavioral screening reveals prevalent impairment in a large multicenter ALS cohort. *Neurology*, 86(9), 813-820.  
<https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000002305>
- Neary, D., Snowden, J. S., Gustafson, L., Passant, U., Stuss, D., Black, S., ... Benson, D. F. (1998). Frontotemporal lobar degeneration: a consensus on clinical diagnostic criteria. *Neurology*, 51(6), 1546-1554. <https://doi.org/10.1212/wnl.51.6.1546>
- Oh, S. I., Oh, K. W., Kim, H. J., Park, J. S., & Kim, S. H. (2016). Impaired Perception of Emotional Expression in Amyotrophic Lateral Sclerosis. *Journal of Clinical Neurology (Seoul, Korea)*, 12(3), 295-300. <https://doi.org/10.3988/jcn.2016.12.3.295>

- Pagnini, F., Simmons, Z., Corbo, M., & Molinari, E. (2012). Amyotrophic lateral sclerosis: time for research on psychological intervention? *Amyotrophic Lateral Sclerosis: Official Publication of the World Federation of Neurology Research Group on Motor Neuron Diseases*, 13(5), 416-417. <https://doi.org/10.3109/17482968.2011.653572>
- Palmieri, A., Naccarato, M., Abrahams, S., Bonato, M., D'Ascenzo, C., Balestreri, S., ... Sorarù, G. (2010). Right hemisphere dysfunction and emotional processing in ALS: an fMRI study. *Journal of Neurology*, 257(12), 1970-1978. <https://doi.org/10.1007/s00415-010-5640-2>
- Palmieri, Arianna, Mento, G., Calvo, V., Querin, G., D'Ascenzo, C., Volpato, C., ... Sorarù, G. (2015). Female gender doubles executive dysfunction risk in ALS: a case-control study in 165 patients. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 86(5), 574-579. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2014-307654>
- Perri, R. L. (2019). Is there a proactive and a reactive mechanism of inhibition? Towards an executive account of the attentional inhibitory control model. *Behavioural Brain Research*, 377, 112243. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2019.112243>
- Phukan, J., Elamin, M., Bede, P., Jordan, N., Gallagher, L., Byrne, S., ... Hardiman, O. (2012). The syndrome of cognitive impairment in amyotrophic lateral sclerosis: a population-based study. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 83(1), 102-108. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2011-300188>
- Pilevarzadeh, M., Amirshahi, M., Afsargharehbagh, R., Rafiemanesh, H., Hashemi, S.-M., & Balouchi, A. (2019). Global prevalence of depression among breast cancer patients: a systematic review and meta-analysis. *Breast Cancer Research and Treatment*, 176(3), 519-533. <https://doi.org/10.1007/s10549-019-05271-3>
- Poletti, B., Solca, F., Carelli, L., Faini, A., Madotto, F., Lafronza, A., ... Silani, V. (2018). Cognitive-behavioral longitudinal assessment in ALS: the Italian Edinburgh Cognitive and Behavioral ALS screen (ECAS). *Amyotrophic Lateral Sclerosis & Frontotemporal Degeneration*, 19(5-6), 387-395. <https://doi.org/10.1080/21678421.2018.1473443>
- Rabkin, J. G., Albert, S. M., Del Bene, M. L., O'Sullivan, I., Tider, T., Rowland, L. P., & Mitsumoto, H. (2005). Prevalence of depressive disorders and change over time in late-stage ALS. *Neurology*, 65(1), 62-67. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000167187.14501.0c>

- Rabkin, J. G., Wagner, G. J., & Del Bene, M. (2000). Resilience and distress among amyotrophic lateral sclerosis patients and caregivers. *Psychosomatic Medicine*, 62(2), 271-279.
- Rabkin, J., Goetz, R., Murphy, J. M., Factor-Litvak, P., Mitsumoto, H., & ALS COSMOS Study Group. (2016). Cognitive impairment, behavioral impairment, depression, and wish to die in an ALS cohort. *Neurology*, 87(13), 1320-1328.  
<https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000003035>
- Rascovsky, K., Hodges, J. R., Knopman, D., Mendez, M. F., Kramer, J. H., Neuhaus, J., ... Miller, B. L. (2011). Sensitivity of revised diagnostic criteria for the behavioural variant of frontotemporal dementia. *Brain: A Journal of Neurology*, 134(Pt 9), 2456-2477. <https://doi.org/10.1093/brain/awr179>
- Reuter, M., Rosas, H. D., & Fischl, B. (2010). Highly Accurate Inverse Consistent Registration: A Robust Approach. *NeuroImage*, 53(4), 1181-1196.  
<https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2010.07.020>
- Reuter, M., Schmansky, N. J., Rosas, H. D., & Fischl, B. (2012). Within-subject template estimation for unbiased longitudinal image analysis. *Neuroimage*, 61(4), 1402-1418.  
<https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2012.02.084>
- Ringholz, G. M., Appel, S. H., Bradshaw, M., Cooke, N. A., Mosnik, D. M., & Schulz, P. E. (2005). Prevalence and patterns of cognitive impairment in sporadic ALS. *Neurology*, 65(4), 586-590. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000172911.39167.b6>
- Roberts-South, A., Findlater, K., Strong, M. J., & Orange, J. B. (2012). Longitudinal changes in discourse production in amyotrophic lateral sclerosis. *Seminars in Speech and Language*, 33(1), 79-94. <https://doi.org/10.1055/s-0031-1301165>
- Roos, E., Mariosa, D., Ingre, C., Lundholm, C., Wirdefeldt, K., Roos, P. M., & Fang, F. (2016). Depression in amyotrophic lateral sclerosis. *Neurology*, 86(24), 2271-2277.  
<https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000002671>
- Schreiber, H., Gaigalat, T., Wiedemuth-Catrinescu, U., Graf, M., Uttner, I., Mucche, R., & Ludolph, A. C. (2005). Cognitive function in bulbar- and spinal-onset amyotrophic lateral sclerosis. A longitudinal study in 52 patients. *Journal of Neurology*, 252(7), 772-781. <https://doi.org/10.1007/s00415-005-0739-6>
- Schuster, C., Kasper, E., Dyrba, M., Machts, J., Bittner, D., Kaufmann, J., ... Prudlo, J. (2014). Cortical thinning and its relation to cognition in amyotrophic lateral sclerosis.

*Neurobiology of Aging*, 35(1), 240-246.

<https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2013.07.020>

- Schuster, C., Kasper, E., Machts, J., Bittner, D., Kaufmann, J., Benecke, R., ... Prudlo, J. (2014). Longitudinal course of cortical thickness decline in amyotrophic lateral sclerosis. *Journal of Neurology*, 261(10), 1871-1880. <https://doi.org/10.1007/s00415-014-7426-4>
- Shamay-Tsoory, S. G., Lester, H., Chisin, R., Israel, O., Bar-Shalom, R., Peretz, A., ... Aharon-Peretz, J. (2005). The neural correlates of understanding the other's distress: a positron emission tomography investigation of accurate empathy. *NeuroImage*, 27(2), 468-472. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2005.05.012>
- Shamay-Tsoory, Simone G., & Aharon-Peretz, J. (2007). Dissociable prefrontal networks for cognitive and affective theory of mind: a lesion study. *Neuropsychologia*, 45(13), 3054-3067. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2007.05.021>
- Siciliano, M., Trojano, L., Trojsi, F., Monsurrò, M. R., Tedeschi, G., & Santangelo, G. (2019). Assessing anxiety and its correlates in amyotrophic lateral sclerosis: The state-trait anxiety inventory. *Muscle & Nerve*, 60(1), 47-55. <https://doi.org/10.1002/mus.26475>
- Spielberger, C., Gorsuch, R., Lushene, R., Vagg, P., & Jacobs, G. (1983). *Manual for the State-Trait Anxiety Inventory (Form Y1 – Y2)*.
- Strong, M. J. (2017). Revisiting the concept of amyotrophic lateral sclerosis as a multisystems disorder of limited phenotypic expression. *Current Opinion in Neurology*, 30(6), 599-607. <https://doi.org/10.1097/WCO.0000000000000488>
- Strutt, A. M., Palcic, J., Wager, J. G., Titus, C., Macadam, C., Brown, J., ... York, M. K. (2012). Cognition, behavior, and respiratory function in amyotrophic lateral sclerosis. *ISRN Neurology*, 2012, 912123. <https://doi.org/10.5402/2012/912123>
- Stuphorn, V., & Emeric, E. E. (2012). Proactive and reactive control by the medial frontal cortex. *Frontiers in Neuroengineering*, 5, 9. <https://doi.org/10.3389/fneng.2012.00009>
- Suh, J. S., Minuzzi, L., Cudney, L. E., Maich, W., Eltayebani, M., Soares, C. N., & Frey, B. N. (2019). Cerebral cortical thickness after treatment with desvenlafaxine succinate in major depressive disorder. *Neuroreport*, 30(5), 378-382. <https://doi.org/10.1097/WNR.0000000000001211>

- Taylor, L., Wicks, P., Leigh, P. N., & Goldstein, L. H. (2010). Prevalence of depression in amyotrophic lateral sclerosis and other motor disorders. *European Journal of Neurology*, 17(8), 1047-1053. <https://doi.org/10.1111/j.1468-1331.2010.02960.x>
- Thakore, N. J., & Pioro, E. P. (2016). Depression in ALS in a large self-reporting cohort. *Neurology*, 86(11), 1031-1038. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000002465>
- Thorns, J., Jansma, H., Peschel, T., Grosskreutz, J., Mohammadi, B., Dengler, R., & Münte, T. F. (2013). Extent of cortical involvement in amyotrophic lateral sclerosis--an analysis based on cortical thickness. *BMC Neurology*, 13, 148. <https://doi.org/10.1186/1471-2377-13-148>
- Thye, M. D., Ammons, C. J., Murdaugh, D. L., & Kana, R. K. (2018). Differential recruitment of theory of mind brain network across three tasks: An independent component analysis. *Behavioural Brain Research*, 347, 385-393. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2018.03.041>
- Trojsi, F., Caiazzo, G., Siciliano, M., Femiano, C., Passaniti, C., Russo, A., ... Santangelo, G. (2019). Microstructural correlates of Edinburgh Cognitive and Behavioural ALS Screen (ECAS) changes in amyotrophic lateral sclerosis. *Psychiatry Research: Neuroimaging*, 288, 67-75. <https://doi.org/10.1016/j.psychresns.2019.04.001>
- Trojsi, F., Di Nardo, F., Santangelo, G., Siciliano, M., Femiano, C., Passaniti, C., ... Tedeschi, G. (2017). Resting state fMRI correlates of Theory of Mind impairment in amyotrophic lateral sclerosis. *Cortex; a Journal Devoted to the Study of the Nervous System and Behavior*, 97, 1-16. <https://doi.org/10.1016/j.cortex.2017.09.016>
- Trojsi, F., Siciliano, M., Russo, A., Passaniti, C., Femiano, C., Ferrantino, T., ... Santangelo, G. (2016). Theory of Mind and Its Neuropsychological and Quality of Life Correlates in the Early Stages of Amyotrophic Lateral Sclerosis. *Frontiers in Psychology*, 7, 1934. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2016.01934>
- Valérie Hahn-Barma, Élodie Guichart-Gomez - Phase 5. (2007). *Synthèse des tests de neuropsychologie clinique... -*. Consulté à l'adresse <https://www.leslibraires.fr/livre/1671977-synthese-des-tests-de-neuropsychologie-clinique--valerie-hahn-barma-elodie-guichart-gomez-phase-5>
- van der Hulst, E.-J., Bak, T. H., & Abrahams, S. (2015). Impaired affective and cognitive theory of mind and behavioural change in amyotrophic lateral sclerosis. *Journal of*

- Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 86(11), 1208-1215.  
<https://doi.org/10.1136/jnnp-2014-309290>
- van Tol, M.-J., van der Wee, N. J. A., van den Heuvel, O. A., Nielen, M. M. A., Demenescu, L. R., Aleman, A., ... Veltman, D. J. (2010). Regional brain volume in depression and anxiety disorders. *Archives of General Psychiatry*, 67(10), 1002-1011.  
<https://doi.org/10.1001/archgenpsychiatry.2010.121>
- Verstraete, E., Veldink, J. H., Hendrikse, J., Schelhaas, H. J., van den Heuvel, M. P., & van den Berg, L. H. (2012). Structural MRI reveals cortical thinning in amyotrophic lateral sclerosis. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 83(4), 383-388.  
<https://doi.org/10.1136/jnnp-2011-300909>
- Vignola, A., Guzzo, A., Calvo, A., Moglia, C., Pessia, A., Cavallo, E., ... Chiò, A. (2008). Anxiety undermines quality of life in ALS patients and caregivers. *European Journal of Neurology*, 15(11), 1231-1236. <https://doi.org/10.1111/j.1468-1331.2008.02303.x>
- Walhout, R., Westeneng, H.-J., Verstraete, E., Hendrikse, J., Veldink, J. H., van den Heuvel, M. P., & van den Berg, L. H. (2015). Cortical thickness in ALS: towards a marker for upper motor neuron involvement. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 86(3), 288-294. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2013-306839>
- Wechsler, D. (2000). *Echelle d'intelligence Humaine pour adulte: WAIS-III*. Paris: Les éditions du Centre de Psychologie Appliquée.
- Wei, Q., Zheng, Z., Guo, X., Ou, R., Chen, X., Huang, R., ... Shang, H. (2016). Association between depression and survival in Chinese amyotrophic lateral sclerosis patients. *Neurological Sciences: Official Journal of the Italian Neurological Society and of the Italian Society of Clinical Neurophysiology*, 37(4), 557-563.  
<https://doi.org/10.1007/s10072-015-2472-y>
- Woolley, S. C., & Rush, B. K. (2017). Considerations for Clinical Neuropsychological Evaluation in Amyotrophic Lateral Sclerosis. *Archives of Clinical Neuropsychology: The Official Journal of the National Academy of Neuropsychologists*, 32(7), 906-916.  
<https://doi.org/10.1093/arclin/acx089>
- Woolley, S., Goetz, R., Factor-Litvak, P., Murphy, J., Hupf, J., Lomen-Hoerth, C., ... Mitsumoto, H. (2018). Longitudinal Screening Detects Cognitive Stability and Behavioral Deterioration in ALS Patients. *Behavioural Neurology*, 2018, 5969137.  
<https://doi.org/10.1155/2018/5969137>

- Young, C. A., Ealing, J., McDermott, C., Williams, T., Al-Chalabi, A., Majeed, T., ... Tennant, A. (2019). The relationships between symptoms, disability, perceived health and quality of life in amyotrophic lateral sclerosis/motor neuron disease. *Amyotrophic Lateral Sclerosis & Frontotemporal Degeneration*, 20(5-6), 317-327. <https://doi.org/10.1080/21678421.2019.1615951>
- Zhang, J., Yin, X., Zhao, L., Evans, A. C., Song, L., Xie, B., ... Wang, J. (2014). Regional alterations in cortical thickness and white matter integrity in amyotrophic lateral sclerosis. *Journal of Neurology*, 261(2), 412-421. <https://doi.org/10.1007/s00415-013-7215-5>
- Zimmerman, E. K., Eslinger, P. J., Simmons, Z., & Barrett, A. M. (2007). Emotional perception deficits in amyotrophic lateral sclerosis. *Cognitive and Behavioral Neurology: Official Journal of the Society for Behavioral and Cognitive Neurology*, 20(2), 79-82. <https://doi.org/10.1097/WNN.0b013e31804c700b>

### **3.3. ETUDE 2 : ALEXITHYMIA IN AMYOTROPHIC LATERAL SCLEROSIS AND ITS NEURAL CORRELATES**

#### **3.3.1. Considérations générales concernant l'alexithymie**

##### **3.3.1.1. Définition du concept d'alexithymie**

L'Alexithymie est un concept introduit par Sifneos et Nemiah pour caractériser le profil psychologique des patients atteints de troubles psychosomatiques. Le terme signifie littéralement « le manque de mots pour les émotions » et a été défini comme « une diminution ou une absence de la capacité à expérimenter des émotions » (Nemiah & Sifneos, 1970). Décrivant le profil psychologique de quelques patients souffrant de troubles psychosomatiques, ces auteurs rattachent à l'alexithymie une pauvreté de paroles spontanées, une minimisation des affects et manifestations émotionnelles, une faible pensée spontanée, une absence de fantasmes et des relations aux autres ennuyeuses et sans chaleur.

Il s'agit d'un concept impliquant plusieurs dimensions allant de la baisse ou absence de la perception première d'un vécu émotionnel à la baisse ou absence de la capacité à fantasmer. Bertagne et al. (1992) (Bertagne, Pedinielli, & Marliere, 1992) distinguent 4 dimensions: 1) l'incapacité à distinguer et exprimer ses émotions ; 2) la limitation de la vie imaginaire. 3) le recours à l'action en cas de conflits ; 4) la description factuelle détaillée des événements. Une autre façon de séparer les différents aspects de l'alexithymie est celle proposée par Taylor et al. (1985) (Taylor, Ryan, & Bagby, 1985) : difficultés à identifier ses émotions ; difficultés à décrire ses émotions ; pensée orientée vers l'extérieur ou difficultés à penser à ses propres émotions ; baisse des capacités fantasmatiques.

Initialement décrite chez les patients souffrant de troubles psychosomatiques comme l'asthme ou la douleur chronique (Kano & Fukudo, 2013; Lumley, Stettner, & Wehmer, 1996), les études ont par la suite rapporté une forte prévalence de l'alexithymie chez les patients souffrant aussi de troubles psychiatriques tels que la toxicomanie (abus d'alcool), les troubles des conduites alimentaires voire même chez les patients souffrant d'états dépressifs (K. Honkalampi, Hintikka, Tanskanen, Lehtonen, & Viinamäki, 2000; Kirsi Honkalampi et al., 2010; Marchesi, Brusamonti, & Maggini, 2000). En population générale, 10% de la population est rapportée ayant ces caractéristiques (Honkalampi, Hintikka, Saarinen,

Lehtonen, & Viinamäki, 2000; Salminen, Saarijärvi, Aärelä, Toikka, & Kauhanen, 1999). Les facteurs tels que l'âge, le niveau socio-culturel et le sexe influencent les capacités à expérimenter les émotions. Les sujets les plus âgés et les moins cultivés ont les niveaux d'alexithymie les plus élevés. Cependant, les études s'attachent rarement à préciser quelle dimension de l'alexithymie est associée à quelle maladie. Bermond (in Larsen, Brand, Bermond, & Hijman, 2003) propose de différencier deux types d'alexithymie : le type I qui serait un défaut primaire d'expérience émotionnelle et le type II qui serait un défaut de cognition concernant la mentalisation des émotions. Le type I serait plus associé aux troubles psychosomatiques tandis que le II le serait plus aux troubles psychiatriques (Larsen, Brand, Bermond, & Hijman, 2003). Par ailleurs, quelques précisions méritent d'être apportées à propos de la co-occurrence des troubles dépressifs et de l'alexithymie. Si les deux sont souvent trouvés associés, la nature exacte de leur lien reste à préciser (Honkalampi et al., 2010) : s'agit-il de biais méthodologique (les échelles de mesure de la dépression et de l'alexithymie partagent parfois quelques items) (Marchesi, Brusamonti, & Maggini, 2000)? s'agit-il d'un lien de causalité ? si l'alexithymie prédispose à la dépression, quelle dimension est en cause ? Quoiqu'il en soit, quand l'alexithymie est présente, la prise en charge psychothérapeutique est plus difficile devant les résistances du patient à l'introspection notamment (Kojima, 2012).

### **3.3.1.2. Modèles théoriques de l'alexithymie**

Les premiers modèles proposés pour expliquer la construction d'une personnalité marquée par le trait d'alexithymie sont ceux du rôle de la survenue d'un stress important (Sifneos, 1973), d'un vécu traumatique dans l'enfance (Krystal, 1988) ou encore d'un trouble de l'apprentissage des émotions (Lane, Ahern, Schwartz, & Kaszniak, 1997).

Puis des hypothèses neuropsychologiques ont évoqué notamment un défaut de transfert inter-hémisphérique d'informations. L'hémisphère gauche aurait un rôle dans le fonctionnement verbal et d'interprétation de l'information en lui donnant un sens (Gazzaniga, 1989) tandis que l'hémisphère droit serait plus particulièrement impliqué dans la perception et l'expression non verbale de l'émotion (Joseph, 1992). Ce modèle se base sur le fait que la transmission d'information (stimulus émotionnel) d'un hémisphère à l'autre se fait via le corps calleux ou la commissure antérieure (Gazzaniga & Ledoux, 1978). Hoppe et Bogen (1977) (Hoppe &

Bogen, 1977) avaient constaté que des patients ayant subi une déconnexion hémisphérique avaient des difficultés à décrire leurs émotions associées à une baisse des capacités imaginaires et de rêve. Puis plusieurs études ont confirmé ce constat (Dewaraja & Sasaki, 1990).

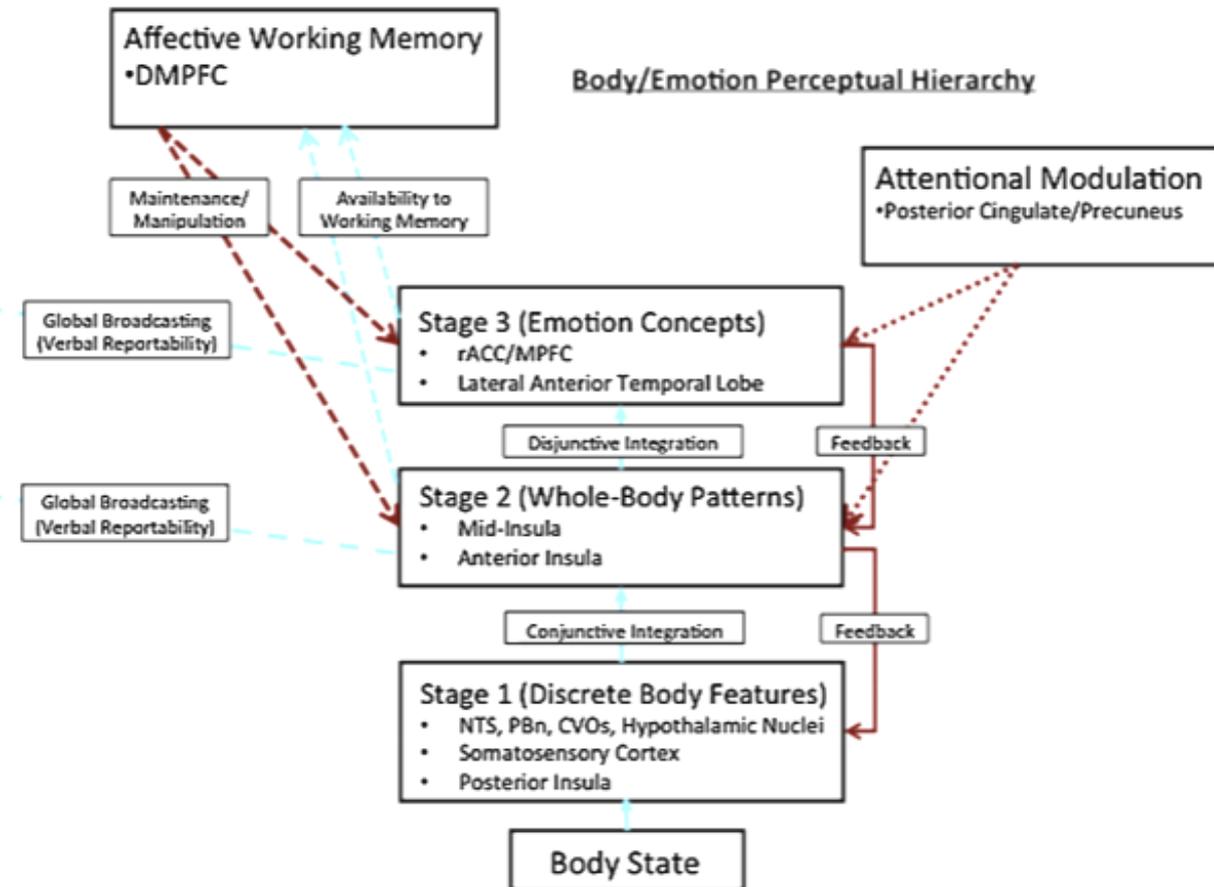
Face à l'apparition de troubles apparentés à l'alexithymie chez des patients dont le lobe frontal a été endommagé, l'hypothèse du rôle du cortex frontal dans sa propre expérience et expression émotionnelle a été évoquée (Stuss, Gow, & Hetherington, 1992). Le cortex orbito-frontal et le cortex cingulaire antérieur (CCA) ont vite été impliqués dans l'apprentissage émotionnel (Rolls, 1992). Par la suite des études en imagerie fonctionnelle ont pu montrer un défaut d'activation du CCA chez des patients fortement alexithymiques lors de la présentation de stimuli émotionnels (Lane et al., 1998).

Au lieu de percevoir l'alexithymie comme un défaut de fonctionnement cérébral horizontal (défaut de transfert inter-hémisphérique), certains auteurs ont quant à eux évoqué un déficit de connexion entre les structures limbiques et le néocortex (LeDoux, 1996) avec l'idée qu'il y aurait un blocage de la transmission de l'influx nerveux provenant du thalamus et de l'amygdale vers le cortex avec par conséquent un trouble de la réponse cognitive au stimulus émotionnel. Il en résulte un défaut de rétrocontrôle inhibiteur du cortex sur les structures limbiques qui restent par conséquent hyperactives.

Un modèle intégratif de la genèse de l'alexithymie est celui de Lane et al. (1997) (Lane, Ahern, Schwartz, & Kaszniak, 1997) qui préfèrent utiliser le terme de « cécité affective » ou « blindfeel » en référence au phénomène de « blindsight » parfois observé en cas de cécité centrale. Le blindsight est un phénomène de vision résiduelle inconsciente chez un sujet dont l'aire visuelle primaire a été endommagée. Pour ces auteurs, l'alexithymie serait due à un défaut de conscience émotionnelle en lien avec un dysfonctionnement cortical notamment du CCA. Comme pour le cas de la cécité corticale, les gens reçoivent l'information mais ne la traitent pas consciemment. Le traitement de l'information émotionnelle subirait différentes étapes, comme pour les autres sources de stimuli chacune impliquant des régions cérébrales précises (Cf Figure 6) (Smith & Lane, 2015). L'étape 1 de ce processus appelé « *Discrete body features* » que l'on pourrait traduire par « *Sensations corporelles distinctes* » concerne les informations émises par les différents récepteurs sensoriels dans le corps et reçues en grande

partie par les noyaux du tronc cérébral (exemple : le noyau solitaire, le noyau parabrachial...) et la partie postérieure de l'insula. L'étape 2 appelée « *Whole body pattern* » ou « *Schéma corporel* » est une étape d'intégration des différentes informations reçues. Les régions principalement impliquées sont la partie antérieure de l'insula et la partie dorsale du CCA qui jouent un rôle dans la prise de conscience des sensations corporelles. L'étape 3 appelée « *Emotion concepts* » ou « *conceptualisation des émotions* » est celle de l'activation des représentations conceptuelles après intégration d'un ensemble de sensations. La partie rostrale du CCA et la partie médiale du cortex préfrontal sont des régions clefs dans cette étape.

Ce modèle permet de voir que l'alexithymie est un phénomène complexe impliquant plusieurs structures cérébrales et pouvant être due à différentes altérations.



*Figure 6 : Illustration des différentes étapes impliquées dans la reconnaissance de ses propres émotions selon Smith & Lane (2015). Etape 1 : Discrètes sensations corporelles impliquant le cortex somatosensoriel, le noyau parabrachial, le noyau solitaire et l'insula postérieure ; Etape 2 : Celle des Schémas corporels impliquant l'insula moyenne et antérieure ; Etape 3: Conception émotionnelle impliquant la partie dorsale du cortex cingulaire antérieur, le cortex préfrontal médial. Cette étape est influencée par d'autres régions comme le cortex préfrontal dorsomédial.*

### 3.3.1.3. Données de neuro-imagerie dans l'alexithymie

Le substratum organique cérébral impliqué dans le traitement de ses propres émotions a fait l'objet de beaucoup d'études et les résultats convergent sur la place essentielle du cortex cingulaire antérieur dans ce processus. Les études évaluant, chez le sujet sain, les corrélations entre le volume de substance grise et les scores aux échelles d'alexithymie, le plus souvent la

Toronto-Alexithymia-Scale, rapportent une corrélation négative entre le volume du cortex cingulaire antérieur et les scores aux échelles (Borsci et al., 2009; Sturm & Levenson, 2011). Autrement dit, plus le volume de leur CCA est faible, plus les sujets sont alexithymiques. De même, les études comparant les volumes de substance grise cérébrale entre sujets faiblement versus fortement alexithymiques rapportent des volumes plus faibles en regard du CCA chez les sujets fortement alexithymiques (Heinzel et al., 2012; Ihme et al., 2013). Le volume de SG est aussi rapporté réduit dans d'autres régions comme le cortex temporal (Borsci et al., 2009), l'insula ou l'amygdale (Ihme et al., 2013).

Les études en imagerie utilisant l'IRM fonctionnelle (lors de tâches émotionnelles) objectivent une baisse de l'activation de l'amygdale et de l'insula associée à celle du gyrus fusiforme chez les sujets fortement alexithymiques (Duan, Dai, Gong, & Chen, 2010; Kugel et al., 2008). Parallèlement à cela, l'activité de la partie dorsale du CCA est abaissée chez les sujets faiblement alexithymiques, ce qui pousse les auteurs à formuler l'hypothèse selon laquelle cette région du CCA joue un rôle dans le traitement de ses propres émotions via notamment son rôle dans le processus attentionnel (Lane et al., 1998).

#### **3.3.1.4. Alexithymie, cognition et émotions**

Dans la population générale, un niveau élevé d'alexithymie a été associé à une altération des fonctions exécutives évaluée à l'aide du Trail Making Test et des tâches de fluence verbale (Bogdanova, Díaz-Santos, & Cronin-Golomb, 2010; McIntosh et al., 2014; Santorelli & Ready, 2015). De plus, Paradiso et al. (2008) (Paradiso, Vaidya, McCormick, Jones, & Robinson, 2008) ont signalé une association significative chez des volontaires sains entre le score total d'alexithymie et les scores obtenus à un test verbal d'association de mots, suggérant que l'alexithymie pourrait être liée également à de faibles capacités linguistiques. Mais cette association entre alexithymie et fonctionnement cognitif semble surtout vraie pour les dimensions cognitives de l'alexithymie, à savoir les dimensions de rêveries ou encore de description de ses émotions (Bogdanova, Díaz-Santos, & Cronin-Golomb, 2010; McIntosh et al., 2014; Santorelli & Ready, 2015).

De plus, les sujets hautement alexithymiques présentent un défaut de perception des émotions faciales d'autrui (Pedrosa Gil et al., 2009) et font preuve d'une moindre capacité d'empathie (Valdespino, Antezana, Ghane, & Richey, 2017). Les dysfonctionnements émotionnels et

sociaux paraissent sous-tendus par un déficit de traitement de ses propres émotions. En effet, pour comprendre les états mentaux des autres, les individus doivent activer les représentations de ces états (c.-à-d. simuler ce que les autres ressentent) en eux-mêmes (Schnell, Bluschke, Konradt, & Walter, 2011). Un déficit de la cognition sociale chez les individus, comme un manque d'empathie, peut donc provenir de la difficulté qu'ils ont à se représenter leurs propres émotions.

### **3.3.1.5. Alexithymie dans la SLA**

Peu d'études se sont intéressées à l'alexithymie dans la SLA, alors même qu'il est maintenant bien admis que dans la pathologie l'atteinte cognitive et émotionnelle est présente chez beaucoup de patients. Nous avons pu relever deux études à ce sujet à ce jour :

-L'étude de Bungener et al. (Bungener et al., 2005): les auteurs ont évalué l'expérience et l'expressivité émotionnelle chez 27 patients via l'échelle EHD (Échelle de l'Humeur Dépressive). L'EHD se compose de 20 items, 10 concernant la perception qu'a le patient de ses changements émotionnels et 10 items d'évaluation par l'examineur de l'état émotionnel du patient. Cette échelle permet de rechercher l'irritabilité, l'anhédonie, l'hypo ou hyper expressivité et permet de distinguer deux dimensions : un déficit émotionnel et une perte de contrôle émotionnel. Les auteurs trouvent des scores bas aux deux dimensions et concluent que les patients ne souffraient d'aucun émoussement émotionnel ni d'anhédonie.

-Puis, Roy-Bellina et al. (Roy-Bellina et al., 2008) ont évalué le niveau d'alexithymie de 14 patients atteints de SLA et de neuf témoins, à l'aide de l'échelle d'Alexithymie de Toronto (TAS-20). Les scores à la TAS-20 étaient significativement plus élevés chez les patients que chez les témoins. Les auteurs ont suggéré que l'alexithymie est un mécanisme de défense qui protège les patients contre l'angoisse et la réalité de la mort.

### **3.3.2. Résumé de l'article en français**

#### **3.3.2.1. Contexte**

Comme nous l'avons vu plus haut, l'alexithymie est étroitement liée d'une part aux fonctions cognitives et d'autre part à la cognition sociale et à la théorie de l'esprit. Un haut niveau d'alexithymie pourrait expliquer un défaut de la théorie de l'esprit et une altération des fonctions cognitives pourrait gêner la mentalisation d'une émotion. De plus, nous avons aussi vu que l'alexithymie était sous-tendue par des régions cérébrales parfois affectées au cours de la SLA. Par ailleurs, les patients ont pu être décrits comme relativement indifférents par rapport à leur état (Brown & Mueller, 1970). Ne s'agirait-il pas chez eux d'une altération de leurs capacités à percevoir leurs émotions ? Notre objectif est par conséquent d'évaluer les capacités des patients SLA à percevoir leurs propres émotions, le lien entre cette conscience émotionnelle et les données sociodémographiques, cliniques et cognitives. Nous avons aussi recherché le support cérébral de ces éventuelles altérations.

#### **3.3.2.2. Méthodologie**

Pour ce faire, nous avons procédé à la mesure du niveau d'alexithymie dans un groupe de 28 patients atteints de SLA en le comparant à un groupe de sujets sains appariés sur l'âge et le sexe. Nous avons utilisé la Toronto Alexithymia Scale-20 items (TAS-20), qui est une échelle validée de mesure du niveau d'alexithymie. Nous nous sommes intéressés au score total obtenu à l'échelle mais aussi aux 3 sous scores correspondant chacun à une dimension de la TAS-20 : 1) la DIF, difficultés à identifier ses émotions ; 2) la DDF, difficultés à décrire ses émotions ; 3) la EOT, pensée orientée vers l'extérieur. Plus les scores à la TAS-20 sont élevés, plus les sujets sont alexithymiques. Les patients ont eu aussi une évaluation neuropsychologique comportant l'évaluation de l'efficacité globale (via la Mattis Dementia Rating Scale) et des fonctions exécutives (via les tests de fluences verbales, le Trail Making Test, le Hayling Test et la Séquence lettre-chiffre). Nous avons enfin recherché des corrélations entre les scores pathologiques à la TAS-20 et le volume de substance grise via la méthode VBM.

#### **3.3.2.3. Résultats**

Nos résultats principaux étaient les suivants :

- Le score total à la TAS-20 était significativement plus élevé chez les patients que les témoins. Parmi les sous scores, seul celui de la dimension DIF différait significativement entre les deux groupes avec des scores plus élevés chez les patients.
- La proportion de sujets fortement alexithymiques était significativement plus élevée chez les patients comparativement aux témoins, avoisinant la proportion de 1 patient sur deux (versus 1 sur 3).
- Le volume de substance grise du cortex cingulaire antérieur droit et gauche, du gyrus frontal inférieur gauche et du pôle supérieur droit était négativement et significativement corrélé avec le score total de la TAS-20.
- Le sous score de la dimension DIF était négativement corrélé avec le cortex cingulaire antérieur droit.

#### **3.3.2.4. Discussion**

Ainsi, nous avons pu démontrer que les patients SLA avaient un trouble de perception de leurs propres émotions. Ce trouble concerne en priorité des difficultés à identifier ses propres émotions avec par conséquent une atteinte des premières étapes du processus de reconnaissance de ses propres émotions. Cette difficulté peut être soit liée à un défaut primaire d'expérience émotionnelle soit à un défaut de prise de conscience de cette émotion. En tous les cas, les patients auraient plutôt un excès d'alexithymie du type I, type qui prédispose aux maladies psychosomatiques mais « protègerait » des maladies psychiatriques (Larsen, Brand, Bermond, & Hijman, 2003). Cela permet d'apporter un éclairage sur la faible fréquence des troubles psychiatriques dans la SLA. D'autres part, nos résultats doivent nous pousser à rechercher ce trouble et à le prendre en considération car la survenue de troubles psychosomatiques pourrait altérer la qualité de vie des patients (Lockwood, Ang, Husain, & Crockett, 2017). Aussi, nous pouvons supposer qu'une telle caractéristique participe aux altérations de la cognition sociale retrouvées chez ces sujets ainsi qu'aux changements comportementaux tels que l'apathie (Chiò et al., 2010).

Les résultats des corrélations que nous avons effectuées entre le volume de substance grise et les scores à la TAS-20 sont en faveur de l'implication du cortex cingulaire antérieur et du cortex préfrontal dans le processus de reconnaissance de ses propres émotions ce qui est habituellement décrit dans la littérature chez le sujet sain (Grabe et al., 2014; Gündel et al., 2004). Le cortex cingulaire antérieur semble avoir un rôle transversal avec une fonction de prise de conscience de l'émotion et une fonction de début de mentalisation de celle-ci (Smith & Lane, 2015). Le pôle temporal supérieur est une région associative recevant différentes informations et impliquée dans différents processus comme les capacités langagières ou la reconnaissance émotionnelle (Pehrs et al., 2017). Son implication dans l'alexithymie a aussi été rapportée (Ihme et al., 2013). De plus, les régions précédemment citées sont aussi connues pour être atteintes dans la SLA (Cosottini et al., 2012; Filippini et al., 2010; Lillo et al., 2012) ce qui suggère que les atteintes cérébrales de la SLA sous-tendent le défaut de reconnaissance de ses propres émotions.

### **3.3.2.5. Apport de notre étude**

Nous avons pu montrer que les patients SLA avaient aussi des troubles de perception de leurs propres émotions. L'atteinte concernerait principalement les premières phases de reconnaissance de ses propres émotions avec soit une atteinte princeps de réception des différents stimuli afférents soit une altération dans l'intégration et la prise de conscience de ces stimuli. Si tel était le cas, les régions cérébrales qui seraient impliquées seraient soit le tronc cérébral et la partie postérieure de l'insula (étape 1 selon Smith et al., 2015) soit la partie dorsale du CCA et la partie antérieure de l'insula.

Le constat de la forte prévalence d'alexithymie dans la SLA peut être paradoxal avec celui de la faible prévalence de la dépression chez eux dans la mesure où dépression et alexithymie sont souvent retrouvées associées. Cependant comme précisé plus haut, d'une part l'origine de cette association n'est pas clarifiée et d'autre part l'alexithymie étant un concept pluri-dimensionnel les données ne sont pas non plus claires concernant la dimension de l'alexithymie qui serait le plus souvent associée à la dépression. Sur les données dont nous disposons, nous faisons ici l'hypothèse que les patients atteints de SLA seraient plus souvent alexithymiques avec une atteinte primaire dans la reconnaissance des émotions et que cette altération pourrait expliquer chez eux la faible expression de symptômes dépressifs.

Nous avons aussi montré que le trouble de sa propre identification émotionnelle chez nos patients était associé à une réduction du volume de substance grise au niveau de régions connues pour être impliquées dans ce processus. Ces régions ont été décrites comme atrophiées dans les études d'imagerie dans la SLA. Ainsi, la SLA pourrait s'accompagner d'un trouble de perception par le patient de ses propres émotions, susceptible de le protéger de réactions psycho-affectives négatives trop intenses. En d'autres termes, la réaction psychologique « particulière » chez certains patients serait tout simplement le reflet d'une atteinte extra-motrice de la SLA. Nos résultats sont inauguraux dans ce domaine et doivent être confortés et approfondis.

### **3.3.3. Article en anglais**



# Alexithymia in Amyotrophic Lateral Sclerosis and Its Neural Correlates

Soumia Benbrika, Franck Doidy, Laurence Carlier, Audrey Mondou, Marie-Sonia Buhour, Francis Eustache, Fausto Viader<sup>†</sup> and Béatrice Desgranges<sup>\*†</sup>

Neuropsychology and Imaging of Human Memory, Caen-Normandy University, PSL Research University, EPHE, INSERM, Caen University Hospital, Caen, France

## OPEN ACCESS

### Edited by:

Francesca Trojsi,  
Università degli Studi della Campania  
"Luigi Vanvitelli" Naples, Italy

### Reviewed by:

Maxime Montembeault,  
University of Montréal, Canada  
Tom Burke,  
Trinity College, Dublin, Ireland

### \*Correspondence:

Béatrice Desgranges  
beatrice.desgranges@unicaen.fr

<sup>†</sup>These authors have contributed  
equally to this work.

### Specialty section:

This article was submitted to  
Neurodegeneration,  
a section of the journal  
Frontiers in Neurology

**Received:** 04 April 2018

**Accepted:** 22 June 2018

**Published:** 24 July 2018

### Citation:

Benbrika S, Doidy F, Carlier L,  
Mondou A, Buhour M-S, Eustache F,  
Viader F and Desgranges B (2018)  
Alexithymia in Amyotrophic Lateral  
Sclerosis and Its Neural Correlates.  
*Front. Neurol.* 9:566.  
doi: 10.3389/fneur.2018.00566

**Introduction:** Amyotrophic lateral sclerosis (ALS) is a severe neurodegenerative disease that causes progressive and extensive motor deficits. Patients may also have cognitive impairments or alteration of emotional processing. Very few studies, however, have looked at deficits in how they experience their own feelings (alexithymia).

**Methods:** We assessed alexithymia in 28 patients with ALS using the 20-item Toronto Alexithymia Scale (TAS-20), comparing them with a control group matched for sex, age, and education level. We took into account both the total score of the TAS-20 and its three subscores corresponding to the three dimensions of alexithymia: Difficulty Identifying Feelings (DIF), Difficulty Describing Feelings (DDF), and Externally Oriented Thinking (EOT). Patients also underwent a neuropsychological assessment and anatomical magnetic resonance imaging (MRI) in order to correlate cognitive performances and gray matter volume and level of alexithymia.

**Results:** On average, ALS subjects had a significantly higher total score and DIF sub-score of the TAS-20 than controls indicating an increased alexithymia in patients. Total and DIF Scores correlated significantly and negatively to gray matter volume of the prefrontal cortex, right superior temporal pole and parahippocampal gyri. No correlations were found between scores on executive functions and those on the TAS-20.

**Conclusion:** The first stage of one's own emotional processing seems to be affected in ALS independently of executive dysfunction. This trouble seems to be underpinned by cerebral regions that are well known to be both implicated in alexithymia in healthy subjects and altered in ALS.

**Keywords:** amyotrophic lateral sclerosis, alexithymia, emotional processing, emotional awareness, cognitive function

## INTRODUCTION

Amyotrophic lateral sclerosis (ALS) is a neurodegenerative disease of upper and lower motor neurons, with relentless progressive muscular paralysis causing severe functional disability and leading to death. Median survival is 3 years after onset of the disease and 2 years after diagnosis (1).

Approximately half of all patients with ALS have some degree of cognitive impairment, mainly affecting executive functions such as mental flexibility, attention, and verbal fluency (2). Comorbid frontotemporal dementia (FTD) is present in 5 to 15% of cases (2, 3). Patients also have impaired emotional facial expression recognition, impaired emotional responses, impaired excitability in response to emotional stimuli, and impaired judgment of emotional valence (4, 5). Affective and cognitive Theory of Mind (ToM) is also affected by the disease (6, 7), this finding having been shown to be discrepant when comparing within ALS patients, stratified by bulbar and spinal onset in some studies (8, 9), but not in others (6).

Alexithymia is a concept that was introduced by Nemiah and Sifneos to characterize the psychological profile of patients with psychosomatic disorders. The term literally means *lack of words for emotions*, and has been defined as “a diminution or absence of the basic human ability to experience feeling” (10). Five salient characteristics of alexithymia have been described: (a) partial or total inability to experience emotions; (b) difficulty identifying feelings; (c) difficulty describing feelings; (d) externally oriented thinking or inability to focus on one’s own emotions; and (e) partial or total inability to fantasize. Larsen et al. (29) distinguished between two main forms of alexithymia. In Type-I alexithymia, the absence of both emotional experience and cognition accompanying emotion seems to be associated with psychosomatic diseases (e.g., chronic pain or gastrointestinal dysfunction). Type-II alexithymia is characterized by a selective deficit in emotional cognition, with a normal or high degree of conscious awareness of emotional arousal and sparing of emotional experience. This type of alexithymia is thought to be associated with psychiatric illness (eating disorder, anxiety, depression).

To our knowledge, alexithymia levels in patients with ALS have so far only been assessed in two studies. When Bungener et al. (11) assessed emotional experience and expressiveness in 27 patients using the Echelle d’Humeur Dépressive (EHD) questionnaire, they concluded that patients have no emotional blunting or anhedonia. In their study, however, there was no control group, and the questionnaire they used mainly assesses emotional deficit (anhedonia, sadness) and loss of emotional control (impulsivity, irritability), which are encountered in depression, rather than in alexithymia. Roy-Bellina et al. (12) evaluated the alexithymia levels of 14 patients with ALS and nine healthy controls, using the 20-item Toronto Alexithymia Scale (TAS-20). TAS-20 scores were significantly higher in patients than in controls. The authors suggested that alexithymia is a defensive mechanism that protects patients against anguish and the reality of death. In this second study, groups were small and participants were not matched for sex and age. This may have biased the results, as demographic characteristics and education level are known to influence the level of alexithymia (13). Neither study assessed the neural correlates of alexithymia in ALS.

The above findings suggest that the level of alexithymia is high in some patients with ALS. As mentioned, however, alexithymia is a heterogeneous concept. We therefore set out to pinpoint the difficulties patients have processing their own emotions.

Furthermore, we looked for the neural substrate in link with one’s own emotional processing in ALS.

The aims of the present study were to compare patients with ALS and controls on the processing of one’s own emotions in ALS patients, and to determine the relationship of any impairment with morphological and cognitive data yielded by an anatomical MRI scan and a thorough cognitive assessment.

## MATERIALS AND METHODS

### Participants

We recruited 28 patients with ALS for the present study. We also included 30 healthy controls. The two groups were matched for age and sex. All participants were native French speakers, were aged more than 18 years, and had more than 7 years of education. Individuals were not included in the study if they had a history of alcoholism, head trauma, or neurological or psychiatric illness. Finally, controls had to have good overall cognitive functioning, as assessed by the Mattis Dementia Rating Scale (MDRS > 130), and no patient had a severe cognitive deficit (MDRS  $\geq$  127) (14).

All patients were examined by an experienced neurologist (F.V. or L.C.). They met the new El Escorial criteria for probable or definite ALS (15). None of them fulfilled the criteria for a diagnosis of FTD according to the core and supporting diagnostic features of FTD detailed in the Lund-Manchester consensus statement (16) or Rascovsky et al.’s criteria (17) for a possible and/or probable behavioral variant of FTD. None had primary progressive aphasia. Genetic testing was not included in the study.

For each patient, we noted disease duration, clinical onset topography (limb vs. bulbar), the severity of ALS at the time of the study according to the ALS Functional Rating Scale revised form (ALSFRS-R), the Norris ALS Scale, which assesses the impact of bulbar involvement, and the Medical Research Council Muscle Strength Scale (MRC scale). Patients were able to speak and/or write intelligibly, had a forced vital capacity above 50% of the predicted value, and no clinical evidence of nocturnal hypoventilation. None of the patients had any additional severe or chronic illness, MRI contraindications, or communication difficulties severe enough to compromise the administration of cognitive tests. They gave their written informed consent, and the study was approved by the regional independent ethics committee.

### Alexithymia Level Measures

The level of alexithymia was gauged with the validated French version of the 20-items Toronto Alexithymia Scale (TAS-20) (18), a reliable self-report scale and the most widely used measure of alexithymia (19, 20). Each of the 20 items is rated on a 5-point scale ranging from 1 (*strongly disagree*) to 5 (*strongly agree*). The TAS-20 assesses three dimensions of alexithymia, by means of three specific subscales: Difficulty Identifying Feelings (DIF) is measured by summing responses to Items 1-3-6-11-9-13-14, Difficulty Describing Feelings (DDF) by summing responses to Items 2-4-7-12-17 and Externally Oriented Thinking (EOT) by summing responses to Items 5-8-10-15-16-18-19-20 (19). We

thus obtained a TAS-20 total score and one additional subscore for each dimension.

## Cognitive and Behavioral Functioning Assessment

Global cognitive functioning was gauged with the widely used MDRS, which provides a sensitive measure of the degree of frontal-subcortical impairment (21). Both patients and controls underwent an additional neuropsychological assessment that included the second part of the French version of the Hayling Sentence Completion Test (HSCT) to evaluate the ability to inhibit a dominant response (number of correct responses) (22); the Letter-Number Sequencing task (LN sequencing) to measure the ability to manipulate items in working memory (rearrangement and transformation of representations for goal-directed behavior) (23); and the Trail Making Test (TMT) and letter verbal fluency task (VF) to evaluate set-shifting abilities (24). The TMT comes in two parts: the time taken to process Part A yields a measurement of processing speed, while that taken to process Part B minus the processing time for Part A (TMT B-A) measures the ability to flexibly shift course during an activity. The verbal fluency performances of patients with a speech impairment were expressed by an index based on the number of words produced in the VF task and the time it took them to read out the words in a subsequent reading task (25). To evaluate if patients were cognitively impaired, we calculated the Z-scores for each patient using means and standard deviations of the control group with pathological threshold defined at  $Z = \pm 2$ .

To assess behavioral changes induced by the disease, we have proposed the French version of the Neuro-Psychiatric-Inventory Questionnaire (NPI-Q) to relatives. This questionnaire is composed of 12 items corresponding to 12 symptoms: apathy, delirium, hallucination, etc. Caregivers had to note if each symptom is present or absent and if present they have to evaluate its severity (from 1 to 3) and its impact on themselves (from 1 to 5) (26). We thus obtained three scores for each patient: number of symptoms (/12), severity of symptoms (/36), and caregiver distress (/60).

## MRI Data Acquisition

For each patient, a high-resolution T1-weighted anatomical image was acquired on an Achieva 3T scanner (Philips, Eindhoven, The Netherlands) using a three-dimensional fast field echo sequence (sagittal; repetition time = 20 ms, echo time = 4.6 ms, flip angle = 20°, 180 slices with no gap, slice thickness = 1 mm, field of view = 256 × 256 mm<sup>2</sup>, in-plane resolution = 1 × 1 mm<sup>2</sup>). The MRI examination was carried out within 24 h of the clinical testing.

The MRI data were segmented, spatially normalized to Montreal Neurological Institute (MNI) space (voxel size = 1 mm<sup>3</sup>), modulated to correct for nonlinear warping effects, and smoothed with a 10-mm full width at half maximum Gaussian kernel using the VBM5 toolbox implemented in SPM5 software (www.fil.ion.ucl.ac.uk). Images were masked to exclude non-gray matter (GM) voxels from the analyses.

## Statistical Analysis

Statistical analyses of demographic characteristics, alexithymia level and cognitive data were performed using STATISTICA 10.0 (StatSoft, Tulsa, OK, USA). The threshold of significance was set at  $p = 0.05$ . As we expected a higher level of alexithymia as already shown by Roy-Bellina et al. (12) and lower performances to cognitive tests in patients versus controls, we performed between-group comparisons using one-tailed thresholds. Regarding correlations, as we had no a priori hypothesis, analyses were done using two-tailed thresholds.

As some variables were not normally distributed, non-parametric tests were used. U Mann-Whitney test was employed to compare the patients and healthy controls on age, years of education, TAS-20 scores, MDRS score, TMT B-A reaction time difference, verbal fluency score and index, HSCT score and LN sequencing score. A chi-square test allowed us to compare sex ratio and proportion of non-alexithymic versus alexithymic participants across the two groups. In the patient group, correlations between TAS-20 scores and cognitive performances were calculated with Spearman's correlation coefficient.

Finally, correlations between impaired TAS-20 total and DIF scores and whole-brain GM volume were calculated using the multiple regression routine of Statistical Parametric Mapping (SPM 5; Wellcome Trust Center for Neurology, London, UK) across the 28 patients. In line with our main objectives, we focused on the negative correlations (we expected a higher level of alexithymia to be correlated with lower GM volume). Given the deleterious effect of age on GM volume and the potential effect of educational level on alexithymia, the patients' ages and educational levels were entered as confounding variables. We used a statistical threshold of  $p = 0.005$  (uncorrected for multiple tests) for the voxels and a cut-off of  $k$  (corresponding to the number of voxels in a particular cluster)  $> 100$ . Anatomical localization was based on Talairach's atlas and the Anatomical Automatic Labeling atlas [AAL; (27)]. We used the MNI template of SPM 5.

## RESULTS

### Demographic, Clinical, Behavioral, and Neuropsychological Characteristics of the Two Groups

The demographic, clinical, and neuropsychological characteristics of the two groups are shown in **Table 1**. Patients and controls were matched for sex,  $\chi^2_{(1)} = 0, p = 0.99$ , age,  $p = 0.09$ , but not for education level,  $p = 0.02$ . Regarding global cognitive and executive functioning, patients scored lower than controls on the MDRS,  $p < 0.001$ , HSCT,  $p < 0.001$ , TMT B-A,  $p = 0.01$ , LN sequencing task,  $p < 0.01$ , letter verbal fluency scores,  $p < 0.001$ , and index,  $p < 0.001$ . All patients were impaired in at least one cognitive test but only 57 % of them were defined as "cognitively impaired," meaning that they were deficient in at least two tests. Scores obtained at the NPI-Q are reported in **Table 1**.

**TABLE 1** | Participants' demographic and clinical characteristics and cognitive performances.

	Patients	Range	Controls	Range
Sex (M/F)	15/13		16/14	
Age (years)	61.28 (± 11.17)	43–81	57.30 (± 9.72)	45–75
Education (years)*	9.68 (± 2.59)	7–17	11.03 (± 2.57)	7–16
Onset (bulbar/limb)	5/23			
Disease duration (months since clinical onset)	17.89 (± 6.37)	5–44	\	\
ALSFERS-R score/48	37.57 (± 5.89)	27–48	\	\
Norris score/39	35.10 (± 5.65)	16–39	\	\
MRC score/120	99.78 (± 15.29)	63–120	\	\
MDRS**	136.39 (± 5.34)	127–144	142.40 (± 2.13)	130–144
HSCT correct responses**	5.89 (± 3.02)	0–12	9.00 (± 3.14)	4–14
TMT B–A (s)*	73.25 (± 86.59)	8–371	34.55 (± 30.90)	3–121
Letter verbal fluency scores**	15.11 (± 4.43)	8–25	24.59 (± 5.75)	13–38
Letter verbal fluency index **	6.89 (± 2.27)	5–13	4.35 (± 1.24)	3–8
LN sequencing score **	8.46 (± 3.63)	3–17	10.48 (± 2.06)	8–16
NPI-Q number of symptoms	2.08 (± 1.55)	0–4	\	\
NPI-Q severity of symptoms	3.91 (± 3.22)	0–12	\	\
NPI-Q caregivers distress	5.20 (± 4.25)	0–15	\	\

Values are means (\*± SD). ALSFRS-R, Amyotrophic Lateral Sclerosis Functional Rating Scale-revised form; MRC, Muscle Strength Scale; MDRS, Mattis Dementia Rating Scale; HSCT, Hayling Sentence Completion Test; TMT, Trail Making Test. NPI-R, Neuro-Psychiatric Inventory Questionnaire. \*  $p < 0.05$ . \*\*  $p < 0.001$ . Disease duration was the period between clinical onset and the date of patient inclusion in the study

**TABLE 2** | Scores on the 20-item Toronto Alexithymia Scale and proportion of alexithymic versus nonalexithymic participants.

	Patients	Controls	P
TAS-20 Total	49.36 (±13.38)	42.80 (± 10.06)	0.03*
TAS-20 DIF (/35)	15.78 (± 6.05)	12.43 (± 5.03)	0.01*
TAS-20 DDF (/25)	15.21 (± 4.93)	13.73 (± 5.07)	0.12
TAS-20 EOT (/40)	18.32 (± 4.86)	16.63 (± 3.46)	0.08
A/NA	15/13	7/23	0.02*

TAS-20, Toronto Alexithymia Scale; DIF, Difficulty Identifying Feelings; DDF, Difficulty Describing Feelings; EOT, Externally Oriented Thinking; A, alexithymic; NA, nonalexithymic. \* $p < 0.05$ .

### Alexithymia Level

Regarding alexithymia level, and as indicated in **Table 2**, the mean TAS-20 total and DIF subscores were significantly higher in patients than controls. By contrast, even though patients scored higher than controls on the other two subscores (DDF and EOT), the differences were not significant. A total of 53.6% of patients were alexithymic (TAS-20 total score >51), compared with just 23.3% of controls,  $\chi^2_{(1)} = 5.62$ ,  $p = 0.02$ .

In the patient group, TAS-20 scores correlated with age ( $r = 0.41$ ,  $p = 0.03$ ), but not with education level, clinical data (ALSFERS-R score, Norris score and MRC score), MDRS score, behavioral status (scores of the NPI-Q) or executive function performances (HSCT, TMT B-A, LN sequencing score and letter verbal fluency score and index).

### Correlations Between Alexithymia Level and GM Volume

The peaks of the significant negative correlations between the TAS-20 total or DIF scores and GM volume, with age and educational level as confounding variables for 28 patients, are given in **Tables 3, 4**. TAS-20 total scores correlated negatively and significantly with GM volume in the right and left anterior cingulate cortex (ACC), left inferior frontal gyrus (triangular and opercular parts), left middle frontal gyrus, and right superior temporal gyrus (see **Figure 1**). TAS-20 DIF scores had significant negative correlations with GM volume in the right ACC, left inferior frontal gyrus (triangular and opercular parts), and middle frontal gyrus (see **Figure 1**).

## DISCUSSION

### Alexithymia in ALS

Our results confirm that both the experience and the expression of one's own emotions are altered in a high proportion of patients with ALS. These patients have significant difficulty identifying their feelings compared with healthy individuals. More than half of patients are alexithymic, whereas the prevalence of alexithymia in the general population ranges from 2 to 19%, depending on age, sex and educational level (13, 28). The prevalence of alexithymia in our control group was 23%, which approximates to the highest rates in general population, probably because of the predominance of men and the advanced age of the group.

The TAS-20 scale that was not designed to specifically identify Type-I or Type-II alexithymia, tends to emphasize its cognitive aspects (identifying, verbalizing, and analyzing) and to underestimate its emotional component, represented by

**TABLE 3 |** Mean peaks and regions of significant negative correlations between TAS-20 total score and gray-matter volume ( $p \leq 0.005$ ).

MNI coordinates			Labels	K	Z (voxel label)	
x	y	z				
-33	15	30	Frontal_Inf_Oper_L	203	3.83	
			Frontal_Inf_Tri_L		3.68	
			Frontal_Mid_L			
6	29	19	Cingulum_Ant_R	435	3.68	
-36	45	4	Frontal_Mid_L	232	3.60	
			Frontal_Inf_Tri_L			
			Frontal_Mid_Orb_L			
-4	18	24	Cingulum_Ant_L	143	3.24	
22	13	-33	Temporal_Pole_Sup_R	111	3.23	
			ParaHippocampal_R			
			Temporal_Pole_Mid_R			

Labels were obtained using the AAL toolbox (see Materials and methods). K, cluster size; L, left; R, right; Oper, opercular; Tri, triangular; Orb, orbital; Inf, inferior; Ant, anterior; Sup, superior; Mid, middle.

**TABLE 4 |** Mean peaks and regions of significant negative correlations between TAS-20 DIF score and gray-matter volume ( $p \leq 0.005$ ).

MNI coordinates			Labels	K	Z (voxel label)	
x	Y	z				
8	37	10	Cingulum_Ant_R	375	4.04	
-32	14	30	Frontal_Inf_Oper_L	147	3.67	
			Frontal_Mid_L			
			Frontal_Inf_Tri_L			

Labels were obtained using the AAL toolbox (see Materials and methods). K, cluster size; L, left; R, right; Oper, opercular; Tri, triangular; Orb, orbital; Inf, inferior; Ant, anterior; Sup, superior; Mid, middle.

emotionalizing and fantasizing (29). However, if we assume that the DIF subscore primarily reflects emotional experience (including first the perception of physical sensations and then an awareness of their significance) whereas the other two subscores reflect emotional mentalizing, then the main difficulty of patients with ALS would appear to lie in the experiencing of emotion, which corresponds to Type-I alexithymia. Interestingly, Larsen et al. (29) suggested that a substantially reduced level of emotionalizing protects individuals from emotional and psychiatric problems. It is a matter of fact that fewer than 10% of patients with ALS experience depression (30, 31), which could partly be due to their impaired emotional experience.

The clinical importance of a high level of alexithymia in ALS remains to be specified. Type I alexithymia could induce psychosomatic manifestations, which could in turn skew the ALS patients' physical condition and make their medical management more difficult if psychological care is not proposed. High levels of alexithymia have been found to be correlated to less capacity of empathy [see e.g., (32)]. As shown by Lockwood et al. (33) a low capacity of empathy is associated to apathy, a behavior

that increases the burden of ALS caregivers (34). Thus, a lack of empathy potentially induced by the high level of alexithymia in some patients could increase the burden of caregivers. Identifying and treating this psychological condition in patients is crucial to prevent suffering of relatives.

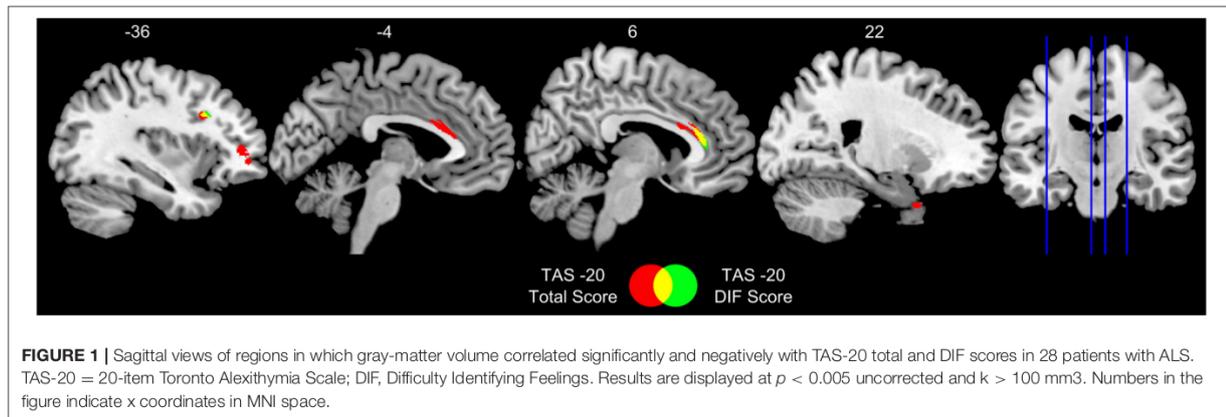
Alexithymia has been found to impair quality of life (QoL) in the general population (35), and in several diseases as well, but not in ALS, to the best of our knowledge. Further studies are needed to shed light on the clinical consequences of high level of alexithymia in ALS.

### Alexithymia and Cognitive and Emotional Deficits in ALS

Our group of patients is in line with the generally accepted finding that in ALS about half of the subjects have "normal cognition" and half have some sort of "cognitive impairment" (36). Even if there are no normative data to interpret the NPI-Q, patients have very little behavioral disorders compared to what is reported in pathology like frontotemporal dementia (37). Behavioral impairment occurs in around 30% of ALS patients (8, 38) it is usually associated to cognitive impairment but may be isolated in 6% of cases (36). Behavioral changes mostly include disinhibition and apathy. The most encountered subtype of apathy in ALS is the lack of initiation, a lack of motivation to self generation of thoughts (39). This subtype is in link with poorer verbal fluency performances, which suggests that apathy in ALS is underpinned by the medial prefrontal cortex (39).

We found no correlations between our patients' set-shifting abilities, working memory and ability to inhibit responses, and their alexithymia level. A high level of alexithymia has been found to be associated with impairment of executive functions as assessed using the TMT and verbal fluency tasks (40–42). But this association concerned mainly DDF, sometimes EOT or Total alexithymia (40–42). Furthermore, Paradiso et al. (43) reported a significant association in healthy volunteers between the total alexithymia score and scores on the Controlled Oral Word Association test. These results suggest that alexithymia may be linked not only to impaired executive functions but also possibly to poor linguistic abilities. Thus, only the cognitive aspects of alexithymia (DDF and EOT dimensions) are linked to executive function or language abilities. The absence of a correlation between executive function and level of affective alexithymia (DIF dimension) could be explained by the fact that the first stage of emotional processing does not involve either executive functions or language abilities. The impaired processing of emotions in the self could thus be *specific*, and partly independent of executive dysfunction in ALS.

Patients with ALS are widely acknowledged to have deficits in recognition of other people's emotions, and in both cognitive and affective ToM (4, 44). In some studies, executive functions have been found to be correlated with affective and cognitive ToM (44, 45) but alteration of ToM in ALS have also been shown to be partially independent of executive function (44, 46). van der Hulst et al. (46) showed that deficits in ToM are associated to poorer self-awareness. Global emotional and social



dysfunctions are potentially underpinned by one's own emotional processing deficit. Indeed, in order to understand the mental states of others, individuals must activate representations of those states (i.e., simulate how others are feeling) within themselves (47). Patients' social cognition impairment may therefore stem from the difficulty they have representing their own emotions (because of a lack of emotional experience), insofar as this makes it harder for them to mentalize what others are feeling or thinking.

## Alexithymia and Its Neural Correlates in ALS

### Involvement of the Anterior Cingulate and Prefrontal Cortices in the Processing of Emotions in the Self

This is the first study to have assessed the correlation between GM volume and alexithymia level in ALS. We found significant negative relationships between the TAS-20 total score and DIF subscore and the GM volume of the prefrontal cortex (inferior and middle frontal gyri) and ACC. In other words, patients with a high level of alexithymia had reduced GM volume in these areas. These results are consistent with observations in healthy individuals, as several neuroimaging studies have reported decreased GM volume in the ACC and medial prefrontal cortex, in healthy individuals with a high level of alexithymia (48–51).

Reductions in GM density in ALS have been observed in the frontal lobe and, more specifically, in the inferior (52, 53), middle and superior frontal gyri (53) and ACC (54, 55). These areas partially overlap with those thought to be involved in the processing of one's own emotions, which is consistent with the emotional processing alterations found in a number of patients with ALS. Lane et al. (56) suggested that alexithymia could be an "emotional equivalent" of blindsight, which is when an individual claims to be blind, but responds with high accuracy in visual tracking and other selective visual tasks. Extra-striate pathways allow accurate responses to some stimuli that the individual denies seeing, owing to a partial lesion in area V1 of the primary visual cortex that prevents conscious visual perception. Mirroring this description,

alexithymia could be a deficit in emotional awareness caused by an impaired connection between subcortical emotion-generating mechanisms and cortical mechanisms, including the ACC, which is involved in the explicit processing of emotion. Lane et al. also found increased rostral ACC and ventromedial prefrontal cortex (VMPFC) activation when they asked healthy individuals to selectively attend to their emotional responses to various images they were shown, and to classify these emotional responses as pleasant, unpleasant or neutral (57). These authors suggested that the ACC and VMPFC play a specific part in generating representations of one's subjective emotional responses and regulating subcortical responses. Several more recent studies in the general population have shown that the rostral ACC and surrounding VMPFC regions are involved in recognizing the processing of one's emotions, independently of how these emotions are expressed.

### Dimensions of Alexithymia and Their Neural Correlates

In our study, the total scores of the TAS-20 were correlated with three clusters (ACC, inferior and middle frontal gyri, and temporal areas), whereas for the DIF subscore, only the ACC (the biggest cluster) and the inferior and middle frontal gyri were found to be correlated. There have been a few studies of the neural correlates of the various dimensions of alexithymia. Demers et al. (58) found a correlation between GM thickness in the dorsal ACC and DIF scores in children with posttraumatic stress disorder. On a large sample of healthy subjects, Grabe et al. (51), looked for correlations between the gray matter volume and alexithymia, distinguishing the three dimensions. For the total score of the TAS-20, a significant negative correlation was found with the bilateral ACC and the right middle cingulate cortex whereas for the DIF score, bilateral ACC, bilateral middle cingulate cortex, inferior temporal and fusiform gyri were the main clusters of negative significant correlations. It is not clear if each dimension of alexithymia implies a specific network, but the cingulate cortex seems to have a transversal role in one's own emotional processing. Developing the initial blindsight neural model of alexithymia proposed by Lane et al. (56), with the aid

of Marr's hierarchical model of vision, Prinz (59, 60) [cited in Smith and Lane (61)] proposed a hierarchical model of conscious and unconscious emotional self-perception with a three-stage algorithm. Stage 1 (*discrete body features*) corresponds to the perception of changes in the activity of discrete parts of the body (e.g., changes in heart rate, breathing, temperature, muscle tension). This bodily perception is mediated by the somatosensory cortex. In Stage 2 (*whole body patterns*), discrete Stage 1 representations are integrated in order to detect/represent coherent whole-body patterns. The anterior and middle insula and dorsal ACC may play a crucial role in this stage (61). Stage 3 (*emotion concept*) involves mentalizing the integrative whole-body perception and giving meaning to what is perceived and felt. Likely candidates for Stage 3 emotion processing are the rostral ACC and adjacent regions of the medial prefrontal cortex (MPFC). Different stages in this emotion processing presumably correspond to different alexithymia dimensions, with DIF corresponding to Stage 1 or 2 of Prinz's model insofar as this dimension reflects a perceptual process of relatively low cognitive level, and DDF and EOT to Stage 3. Our results support the idea that the ACC has an integrative function for perceived sensations, while the inferior and middle frontal gyri are involved in mentalizing emotions.

### The Temporal Lobe and the Processing of One's Own Emotions

Cortical damage in ALS may involve both temporal and limbic areas (52, 53). In our study, a deficit in the processing of one's emotions was associated with reduced GM volume in the right superior and middle temporal pole. Healthy individuals' alexithymia scores are reported in the literature to be correlated with the GM volume of both the superior temporal pole and the parahippocampal region (49, 50). Parts of the temporal lobe are known to be involved in facial emotion recognition and social cognition (62). The superior part is involved in lexical and semantic retrieval, while the anterior part seems to be an associative structure that links representations of meaning (63). Cerebral lesions or neurodegenerative disease affecting the temporal pole are known to cause behavioral, emotional and social impairments, e.g., disinhibition, hypersexuality, eating disorder, emotional blunting, apathy and inadequate social responses (64). Neuroimaging studies have shown that the temporal pole is involved in tasks requiring to think about thoughts and emotions of others (64, 65). The right temporal pole is more specifically implicated in emotional processing, social behavior and personal and episodic memories whereas the left temporal pole is more engaged in semantic processing (64, 66). Pehrs et al. (67) have suggested that the temporal pole integrates information from different modalities and has a modulating effect on perceptual areas. This could explain its implication in alexithymia and, more specifically, in the other dimensions besides DIF.

Our study has some limitations. The first one is that as the patients are only mildly physically affected and may thus not be representative of an ALS standard population, generalization of the results must be done with caution. Another limitation is that our threshold of significance for neural correlates has been set at

$p < 0.005$  (uncorrected for multiple tests). This threshold is not very robust but our results are consistent with the few relevant data in the literature, which gives credit to our study. The fact that the TAS-20 scale only captures three of the five previously described dimensions of alexithymia may be a methodological limit of the present study. Finally, we focused on executive functions because these are the most impaired in ALS patients and thus implications of other cognitive domains in alexithymia were not studied. Further studies are needed, first to validate our findings and then to better assess the clinical implications of alexithymia in ALS, in terms of QoL of both patients and caregivers for example. It would also be interesting to stratify the alexithymia data along clinical and genetic subtypes of the disease.

## CONCLUSION

To our knowledge, this is the first study assessing alexithymia in patients with ALS compared with a matched control group, specifically focusing on the various dimensions of alexithymia. Our results add to the accumulating evidence that a number of central nervous functions are impaired in ALS besides motor control, including the processing of emotions in the self. These emotional disabilities could explain patients' paradoxical psychological reactions. In ALS, emotional self-perception involves brain regions that are known to contribute to emotion processing in healthy individuals. Even if the nature of emotional neurological circuits has been well established, the precise role of specific neurological structures remains to be delineated. ALS could be a good model for improving current understanding of the emotional brain.

## DATA AVAILABILITY STATEMENTS

The raw data supporting the conclusions of this manuscript will be made available by the authors, without undue reservation, to any qualified researcher.

## ETHICS STATEMENT

All subjects gave their written informed consent, and the study was approved by the regional independent ethics committee.

## AUTHOR CONTRIBUTIONS

SB was actively involved in this study from design to drafting. She conducted all the statistical analyses and played a central role in interpreting the results and writing the article. FD and M-SB greatly contributed to the neuroimaging part of the study. AM and LC participated in the acquisition of clinical and cognitive data, especially in the careful screening of our cohort. FD, LC, and FE provided their critical revision of the manuscript. BD and FV supervised and coordinated the teamwork from start to finish. Their Knowledge and expertise in neuropsychology and ALS pathology were crucial for the design, analyses and interpretation of the result of the project. They were also particularly involved

in the revising of the manuscript. All authors read and improved the final manuscript.

## FUNDING

This work was supported by the French Minister of Health (PHRC, 2008, n°ID-RCB A01150-55) and Fondation pour la Recherche Medicale (FRM).

## REFERENCES

- Couratier P, Corcia P, Lautrette G, Nicol M, Preux PM, Marin B. Epidemiology of amyotrophic lateral sclerosis: a review of literature. *Rev Neurol*. (2016) 172:37–45. doi: 10.1016/j.neuro.2015.11.002
- Phukan J, Elamin M, Bede P, Jordan N, Gallagher L, Byrne S, et al. The syndrome of cognitive impairment in amyotrophic lateral sclerosis: a population-based study. *J Neurol Neurosurg Psychiatr*. (2012) 83:102–8. doi: 10.1136/jnnp-2011-300188
- Zago S, Poletti B, Morelli C, Doretti A, Silani V. Amyotrophic lateral sclerosis and frontotemporal dementia (ALS-FTD). *Arch Ital Biol*. (2011) 149:39–6. doi: 10.4449/aib.v149i1.1263
- Girardi A, Macpherson SE, Abrahams S. Deficits in emotional and social cognition in amyotrophic lateral sclerosis. *Neuropsychology* (2011) 25:53–65. doi: 10.1037/a0020357
- Palmieri A, Naccarato M, Abrahams S, Bonato M, D'Ascenzo C, Balestreri S, et al. Right hemisphere dysfunction and emotional processing in ALS: an fMRI study. *J Neurol*. (2010) 257:1970–8. doi: 10.1007/s00415-010-5640-2
- Beeldman E, Raaphorst J, Klein Twennaar M, de Visser M, Schmand BA, et al. The cognitive profile of ALS: a systematic review and meta-analysis update. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* (2016) 87:611–9. doi: 10.1136/jnnp-2015-310734
- Bora E. Meta-analysis of social cognition in amyotrophic lateral sclerosis. *Cortex* (2017) 88:1–7. doi: 10.1016/j.cortex.2016.11.012
- Burke T, Pinto-Grau M, Lonergan K, Elamin M, Bede P, Costello E, et al. Measurement of social cognition in amyotrophic lateral sclerosis: a population based Study. *PLoS ONE* (2016) 11:e0160850. doi: 10.1371/journal.pone.0160850
- Trojci F, Siciliano M, Russo A, Passaniti C, Femiano C, Ferrantino T, et al. Santangelo G. Theory of mind and its neuropsychological and quality of life correlates in the early Stages of amyotrophic lateral sclerosis. *Front Psychol*. (2016) 7:1934. doi: 10.3389/fpsyg.2016.01934
- Nemiah JC, Sifneos PE. Psychosomatic illness: a problem in communication. *Psychother Psychosom*. (1970) 18:154–60. doi: 10.1159/000286074
- Bungener C, Piquard A, Pradat PF, Salachas F, Meininger V, Lacomblez L. Psychopathology in amyotrophic lateral sclerosis: a preliminary study with 27 ALS patients. *Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord*. (2005) 6:221–5. doi: 10.1080/14660820510037863
- Roy-Bellina S, Brunel H, Almohsen C, Gely-Nargeot MC, Carton S, Camu W. Alexithymia in amyotrophic lateral sclerosis. A neuropsychological approach. *J Neurol*. (2008) 255:51–1.
- Salminen JK, Saarijärvi S, Aärelä E, Toikka T, Kauhanen J. Prevalence of alexithymia and its association with sociodemographic variables in the general population of Finland. *J Psychosom Res*. (1999) 46:75–82. doi: 10.1016/S0022-3999(98)00053-1
- Kaszás B, Kovács N, Balás I, Kállai J, Aschermann Z, Kerekes Z, et al. Sensitivity and specificity of Addenbrooke's Cognitive examination, mattis dementia rating scale, frontal assessment battery and mini mental state Examination for diagnosing dementia in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*. (2012) 18:553–6. doi: 10.1016/j.parkreldis.2012.02.010
- Ludolph A, Drory V, Hardiman O, Nakano I, Ravits J, Robberecht W, et al. Research Group On ALS/MND (2015). A revision of the El Escorial criteria - 2015. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener*. (2015) 16:291–2. doi: 10.3109/21678421.2015.1049183
- Neary D, Snowden JS, Gustafson L, Passant U, Stuss D, Black S, et al. Frontotemporal lobar degeneration: a consensus on clinical diagnostic criteria. *Neurology* (1998) 51:1546–54. doi: 10.1212/WNL.51.6.1546
- Rascovsky K, Hodges JR, Knopman D, Mendez MF, Kramer JH, Neuhaus J, et al. Sensitivity of revised diagnostic criteria for the behavioural variant of frontotemporal dementia. *Brain* (2011) 134(Pt 9):2456–77. doi: 10.1093/brain/awr179
- Taylor GJ, Bagby RM, Parker JD. The revised toronto Alexithymia scale: some reliability, validity, and normative data. *Psychother Psychosom*. (1992) 57:34–41. doi: 10.1159/000288571
- Loas G, Corcos M, Stephan P, Pellet J, Bizouard P, Venisse JL, et al. Factorial structure of the 20-item Toronto Alexithymia Scale: confirmatory factorial analyses in nonclinical and clinical samples. *J Psychosom Res*. (2001) 50:255–61. doi: 10.1016/S0022-3999(01)00197-0
- Loas G, Parker JD, Otmani O, Verrier A, Fremaux D. Confirmatory factor analysis of the French translation of the 20-item Toronto Alexithymia Scale. *Percept Motor Skills* (1997) 85(3 Pt 1):1018. doi: 10.2466/pms.1997.85.3.1018
- Jr RG, Fisher L, Muñoz SO, Empting L. Mattis dementia rating scale: Internal reliability study using a diffusely impaired population. *J Clin Neuropsychol*. (1981) 3:271–5.
- Burgess PW, Shallice T. (1997). *The Hayling and Brixton Tests*. Thurston: Thames Valley company.
- Wechsler D. *Echelle d'Intelligence de Wechsler pour adultes: Manuel: WAIS-III*. Paris: Les Editions du Centre de Psychologie Appliquée (2000).
- Godefroy O, and le Grefex. *Fonctions Exécutives et Pathologies Neurologiques et Psychiatriques: Évaluation en Pratique Clinique*. Bruxelles: De Boeck Supérieur (2012).
- Abrahams S, Leigh PN, Harvey A, Vythelingum GN, Grisé D, Goldstein LH. Verbal fluency and executive dysfunction in amyotrophic lateral sclerosis (ALS). *Neuropsychologia* (2000) 38:734–47. doi: 10.1016/S0028-3932(99)00146-3
- Kaufert DI, Cummings JL, Ketchel P, Smith V, MacMillan A, Shelley T, et al. Validation of the NPI-Q, a brief clinical form of the Neuropsychiatric Inventory. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. (2000) 12:233–9. doi: 10.1176/jnp.12.2.233
- Tzourio-Mazoyer N, Landeau B, Papathanassiou D, Crivello F, Etard O, Delcroix N, et al. Automated anatomical labeling of activations in SPM using a macroscopic anatomical parcellation of the MNI MRI single-subject brain. *Neuroimage* (2002) 15:273–89. doi: 10.1006/nimg.2001.0978
- Honkalampi K, Hintikka J, Tanskanen A, Lehtonen J, Viinamäki H. Depression is strongly associated with alexithymia in the general population. *J Psychosom Res*. (2000) 48:99–104. doi: 10.1016/S0022-3999(99)00083-5
- Larsen JK, Brand N, Bermond B, Hijman R. Cognitive and emotional characteristics of alexithymia: a review of neurobiological studies. *J Psychosom Res*. (2003) 54:533–41. doi: 10.1016/S0022-3999(02)00466-X
- Kurt A, Nijboer F, Matuz T, Kübler A. Depression and anxiety in individuals with amyotrophic lateral sclerosis: epidemiology and management. *CNS Drugs* (2007) 21:279–91. doi: 10.2165/00023210-200721040-00003
- Rabkin JG, Albert SM, Del Bene ML, O'Sullivan I, Tider T, Rowland LP, et al. Prevalence of depressive disorders and change over time in late-stage ALS. *Neurology* (2005) 65:62–7. doi: 10.1212/01.wnl.0000167187.14501.0c
- Valdespino A, Antezana L, Ghane M, Richey JA. Alexithymia as a transdiagnostic precursor to empathy abnormalities: the functional role of the insula. *Front Psychol*. (2017) 8:2234. doi: 10.3389/fpsyg.2017.02234

33. Lockwood PL, Ang YS, Husain M, Crockett MJ. Individual differences in empathy are associated with apathy-motivation. *Sci Rep.* (2017) 7:17293. doi: 10.1038/s41598-017-17415-w
34. Chiò A, Vignola A, Mastro E, Giudici AD, Iazzolino B, Calvo A, et al. Neurobehavioral symptoms in ALS are negatively related to caregivers' burden and quality of life. *Eur J Neurol.* (2010) 17:1298–303. doi: 10.1111/j.1468-1331.2010.03016.x
35. Mattila AK, Saarni SI, Salminen JK, Huhtala H, Sintonen H, Joukamaa M. Alexithymia and health-related quality of life in a general population. *Psychosomatics* (2009) 50:59–68. doi: 10.1176/appi.psy.50.1.59
36. Montuschi A, Iazzolino B, Calvo A, Moglia C, Lopiano L, Restagno G, et al. Cognitive correlates in amyotrophic lateral sclerosis: a population-based study in Italy. *J Neurol Neurosurg Psychiatr.* (2015) 86:168–73. doi: 10.1136/jnnp-2013-307223
37. Uflacker A, Edmondson MC, Onyike CU, Appleby BS. Caregiver burden in atypical dementias: comparing frontotemporal dementia, Creutzfeldt-Jakob disease, and Alzheimer's disease. *Int Psychogeriatr.* (2016) 28:269–73. doi: 10.1017/S1041610215001647
38. Bock M, Duong Y-N, Kim A, Allen I, Murphy J, Lomen-Hoerth C. Cognitive-behavioral changes in amyotrophic lateral sclerosis: Screening prevalence and impact on patients and caregivers. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener.* (2016) 17, 366–73. doi: 10.3109/21678421.2016.1165257
39. Radakovic R, Stephenson L, Newton J, Crockford C, Swingler R, Chandran S, et al. Multidimensional apathy and executive dysfunction in amyotrophic lateral sclerosis. *Cortex* (2017) 94:142–51. doi: 10.1016/j.cortex.2017.06.023
40. Bogdanova Y, Diaz-Santos M, Cronin-Golomb, A. Neurocognitive correlates of alexithymia in asymptomatic individuals with HIV. *Neuropsychologia* (2010) 48:1295–304. doi: 10.1016/j.neuropsychologia.2009.12.033
41. McIntosh RC, Ironson G, Antoni M, Kumar M, Fletcher MA, Schneiderman N. Alexithymia is linked to neurocognitive, psychological, neuroendocrine, and immune dysfunction in persons living with HIV. *Brain Behav Immun.* (2014) 36:165–75. doi: 10.1016/j.bbi.2013.10.024
42. Santorelli GD, Ready RE. Alexithymia and executive function in younger and older adults. *Clin Neuropsychol.* (2015) 29:938–55. doi: 10.1080/13854046.2015.1123296
43. Paradiso S, Vaidya JG, McCormick LM, Jones A, Robinson RG. Aging and alexithymia: association with reduced right rostral cingulate volume. *Am J Geriatr Psychiatry* (2008) 16:760–9. doi: 10.1097/JGP.0b013e31817e73b0
44. Carlier L, Mondou A, Buhour MS, Laisney M, Pélerin A, Eustache F, et al. Neural substrate of cognitive theory of mind impairment in amyotrophic lateral sclerosis. *Cortex* (2015) 65:19–30. doi: 10.1016/j.cortex.2014.12.010
45. Gibbons ZC, Snowden JS, Thompson JC, Happé F, Richardson A, Neary D. Inferring thought and action in motor neurone disease. *Neuropsychologia* (2007) 45:1196–207. doi: 10.1016/j.neuropsychologia.2006.10.008
46. van der Hulst EJ, Bak TH, Abrahams S. Impaired affective and cognitive theory of mind and behavioural change in amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatr.* (2015) 86:1208–15. doi: 10.1136/jnnp-2014-309290
47. Schnell K, Bluschke S, Konradt B, Walter H. Functional relations of empathy and mentalizing: an fMRI study on the neural basis of cognitive empathy. *Neuroimage* (2011) 54:1743–54. doi: 10.1016/j.neuroimage.2010.08.024
48. Gündel H, López-Sala A, Ceballos-Baumann AO, Deus J, Cardoner N, Marten-Mittag B, et al. Alexithymia correlates with the size of the right anterior cingulate. *Psychosom Med.* (2004) 66:132–40. doi: 10.1016/j.jpsychores.2004.04.160
49. Ihme K, Dannlowski U, Lichev V, Stuhmann A, Grotegerd D, Rosenberg N, et al. Suslow T. Alexithymia is related to differences in gray matter volume: a voxel-based morphometry study. *Brain Res.* (2013) 1491:60–7. doi: 10.1016/j.brainres.2012.10.044
50. Sturm VE, Levenson RW. Alexithymia in neurodegenerative disease. *Neurocase* (2011) 17:242–50. doi: 10.1080/13554794.2010.532503
51. Grabe HJ, Wittfeld K, Hegenscheid K, Hosten N, Lotze M, Janowitz D, et al. Alexithymia and brain gray matter volumes in a general population sample. *Hum Brain Mapp.* (2014) 35:5932–45. doi: 10.1002/hbm.22595
52. Agosta F, Pagani E, Rocca MA, Caputo D, Perini M, Salvi F, et al. Voxel-based morphometry study of brain volumetry and diffusivity in amyotrophic lateral sclerosis patients with mild disability. *Hum Brain Mapp.* (2007) 28:1430–8. doi: 10.1002/hbm.20364
53. Cosottini M, Pesaresi I, Piazza S, Diciotti S, Cecchi P, Fabbri S, Siciliano G. Structural and functional evaluation of cortical motor areas in amyotrophic lateral sclerosis. *Exp Neurol.* (2012) 234:169–80. doi: 10.1016/j.expneurol.2011.12.024
54. Filippini N, Douaud G, Mackay CE, Knight S, Talbot K, Turner MR. Corpus callosum involvement is a consistent feature of amyotrophic lateral sclerosis. *Neurology* (2010) 75:1645–52. doi: 10.1212/WNL.0b013e3181f8b4d1
55. Lillo P, Mioshi E, Burrell JR, Kiernan MC, Hodges JR, Hornberger M. Grey and white matter changes across the amyotrophic lateral sclerosis-frontotemporal dementia continuum. *PLoS ONE* (2012) 7:e43993. doi: 10.1371/journal.pone.0043993
56. Lane RD, Ahern GL, Schwartz GE, Kaszniak AW. Is alexithymia the emotional equivalent of blindsight? *Biol Psychiatry* (1997) 42:834–44.
57. Lane RD, Fink GR, Chau PM, Dolan RJ. Neural activation during selective attention to subjective emotional responses. *Neuroreport* (1997) 8:3969–72. doi: 10.1097/00001756-199712220-00024
58. Demers LA, Olson EA, Crowley DJ, Rauch SL, Rosso IM. Dorsal anterior cingulate thickness is related to alexithymia in childhood trauma-related PTSD. *PLoS ONE* (2015) 10:e0139807. doi: 10.1371/journal.pone.0139807
59. Prinz JJ. *Gut Reactions: A Perceptual Theory of Emotion.* Oxford; New York, NY: Oxford University Press (2006).
60. Prinz JJ. *The Conscious Brain: How Attention Engenders Experience (Philosophy of Mind).* Oxford; New York, NY: Oxford University Press (2012).
61. Smith R, Lane RD. The neural basis of one's own conscious and unconscious emotional states. *Neurosci Biobehav Rev.* (2015) 57:1–29. doi: 10.1016/j.neubiorev.2015.08.003
62. Jimura K, Konishi S, Miyashita Y. Temporal pole activity during perception of sad faces, but not happy faces, correlates with neuroticism trait. *Neurosci Lett.* (2009) 453:45–8. doi: 10.1016/j.neulet.2009.02.012
63. Vandenberghe R. Functional specialisation within the cortical language network: effects of cortical dysfunction. *Verh K Acad Geneesk Belg.* (2007) 69:5–22.
64. Olson IR, Plotzker A, Ezzyat Y. The Enigmatic temporal pole: a review of findings on social and emotional processing. *Brain* (2007). 130(Pt 7):1718–31. doi: 10.1093/brain/awm052
65. Kumfor F, Landin-Romero R, Devenney E, Hutchings R, Grasso R, Hodges JR, et al. On the right side? A longitudinal study of left- versus right-lateralized semantic dementia. *Brain* (2016) 139(Pt 3):986–98. doi: 10.1093/brain/awv387
66. Gainotti G. Is the difference between right and left ATLs due to the distinction between general and social cognition or between verbal and non-verbal representations? *Neurosci Biobehav Rev.* (2015) 51:296–312. doi: 10.1016/j.neubiorev.2015.02.004
67. Pehrs C, Zaki J, Schlottermeier LH, Jacobs AM, Kuchinke L, Koelsch S. *The Temporal Pole Top-Down Modulates the Ventral Visual Stream During Social Cognition.* New York, NY: Cerebral Cortex.(2015).
68. Henry JD, Phillips LH, Crawford JR, Theodorou G, Summers F. Cognitive and psychosocial correlates of alexithymia following traumatic brain injury. *Neuropsychologia* (2006) 44:62–72. doi: 10.1016/j.neuropsychologia.2005.04.011

**Conflict of Interest Statement:** The authors declare that the research was conducted in the absence of any commercial or financial relationships that could be construed as a potential conflict of interest.

Copyright © 2018 Benbrika, Doidy, Carlier, Mondou, Buhour, Eustache, Viader and Desgranges. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License (CC BY). The use, distribution or reproduction in other forums is permitted, provided the original author(s) and the copyright owner(s) are credited and that the original publication in this journal is cited, in accordance with accepted academic practice. No use, distribution or reproduction is permitted which does not comply with these terms.



## **IV : DISCUSSION GENERALE**



## **4.1. LA SLA : UNE MALADIE DE SYSTEME**

### **4.1.1. Des tableaux cliniques variables**

L'un des objectifs de ce travail était de mieux caractériser les atteintes extra-motrices dans la SLA. Comme cela est décrit dans la littérature, notre première étude a rapporté que les patients avaient des performances plus faibles que les témoins aux tests évaluant les fonctions exécutives incluant l'inhibition et la flexibilité mentale (Beeldman et al., 2016; Phukan et al., 2012). De plus, la part des patients présentant un dysfonctionnement cognitif exécutif (à savoir altération à aux moins deux tests) approche celle d'un patient sur deux ce qui est généralement retrouvé par d'autres auteurs (Montuschi et al., 2015; Murphy et al., 2016). Par ailleurs, les performances aux tests de mémoire épisodique verbale et visuelle ne diffèrent pas entre les patients et les témoins avec une faible proportion de sujets déficitaires en mémoire épisodique verbale. Ainsi, nos résultats renforcent ceux de la littérature en montrant que les troubles mnésiques dans la SLA peuvent concerner certains patients mais ne prédominent pas dans le tableau clinique (Phukan et al., 2012). Lorsque les troubles mnésiques sont présents, ils sont souvent associés à d'autres atteintes. Dans notre population, sur les 3 patients déficitaires à l'état de base dans la somme des rappels immédiats au California Verbal Learning Test, 2 ont aussi des troubles de la reconnaissance des émotions faciales. Les troubles de la mémoire épisodique sont généralement classés en deux types : les troubles de la mémoire authentique avec défaut d'encodage de l'information et les troubles de récupération de l'information liés à un dysfonctionnement exécutif. Dans la SLA, les différentes études rapportent des arguments en faveur des deux types de troubles (Abdulla et al., 2014; Barulli et al., 2019).

Nous avons rapporté que les patients avaient à la fois un trouble de reconnaissance des émotions faciales complexes (étude n°1), traduisant un déficit en théorie de l'esprit affective, et une atteinte de sa propre perception émotionnelle (étude n°2). Si quelques études concernant les changements de la théorie de l'esprit affective existent et s'accordent sur le fait que les patients SLA ont une altération dans ce domaine (Trojsi et al., 2016; van der Hulst, Bak, & Abrahams, 2015), peu d'études ont évalué les modifications potentielles de sa propre conscience émotionnelle et nos résultats rejoignent ceux de Roy-Bellina et al. (2008) (Roy-Bellina et al., 2008). Les patients SLA ont par conséquent une atteinte globale du traitement

des émotions incluant un défaut de reconnaissance des émotions faciales des autres et un défaut d'identification de leurs propres émotions. Quelques travaux se sont attachés à étudier le lien potentiel entre le défaut de sa propre perception émotionnelle et les capacités à reconnaître les émotions des autres, à faire preuve d'empathie ou encore à prendre des décisions. Un déficit dans sa propre reconnaissance émotionnelle est corrélé à des troubles dans les autres domaines (Feldmanhall, Dalglish, & Mobbs, 2013). Ce serait par conséquent les difficultés qu'a une personne à reconnaître ses propres émotions qui causerait les difficultés à inférer celles des autres (Schnell, Bluschke, Konradt, & Walter, 2011).

Prenant en compte la réalité de l'existence d'une atteinte extra-motrice dans la SLA, la communauté scientifique internationale a émis des critères diagnostiques plus larges que ceux d'El Escorial prenant en compte les atteintes extra-motrices (Strong et al., 2009). Ainsi, ces critères permettent de faire un diagnostic sur plusieurs axes : l'axe I relatif à l'atteinte du motoneurone, l'axe II relatif aux troubles cognitifs ou comportementaux potentiels, l'axe III concernant les autres manifestations neurologiques potentielles et l'axe IV concernant les facteurs pouvant modifier la trajectoire de la maladie (comme certaines formes génétiques). Ces critères ont été revus en 2017 avec notamment des précisions apportées sur le type d'atteinte cognitive possible (ajout de troubles de la cognition sociale et du langage) et le type de démence associée possible (DFT, démence vasculaire..) (Cf tableau 3) (Strong et al., 2017). Si ces derniers critères ont le souci d'être le plus complets possible, les troubles de la mémoire n'y figurent pas devant la faible caractérisation actuelle de ceux-là. De plus, ils n'intègrent pas les modifications de la perception des émotions, alors que quelques études vont dans ce sens. Nous espérons qu'à l'avenir des précisions seront apportées dans ces deux derniers domaines afin de pouvoir caractériser au mieux les patients. Enfin ces critères incluent aussi les formes de DFT avec atteintes du motoneurone.

**Tableau 3 : Formes neuropsychologiques de SLA en fonction des critères de Strong et al. (2017)**

Type de SLA	Caractérisation
ALS-ci	<p>SLA avec dysfonctionnement cognitif exécutive dans :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- soit dans la fluence verbale par lettre</li> <li>- soit altération à au moins deux autres fonctions exécutives</li> </ul> <p>SLA avec altération du langage si deux tests indépendants sont altérés en dehors de la fluence verbale</p>
ALS-bi	<p>SLA avec trouble du comportement à type:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- soit d'apathie</li> <li>- soit avec modification du comportement dans aux moins deux autres domaines</li> </ul>
ALS-cbi	SLA associant des altérations cognitives et comportementales
ALS-FDT	<p>SLA avec DFT. Les critères de la DFT étant :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- constat de modification comportementale ou cognitive ET</li> <li>- altération cognitive /comportementale dans au moins 3 domaines OU</li> <li>- altération cognitive /comportementale dans au moins deux domaines avec soit un faible insight, soit des troubles psychiatriques OU</li> <li>- altération du langage répondant aux critères de démence sémantique, aphasie primaire progressive ou aphasie non fluente</li> </ul>
ALS-Dementia	<ul style="list-style-type: none"> <li>- soit SLA avec maladie d'Alzheimer (ALS-AD)</li> <li>- soit SLA avec démence vasculaire (ALS-vascular dementia)</li> <li>- soit SLA avec démence mixte (ALS-mixed dementia)</li> </ul>
FTD-MND like	la DFT est le diagnostic principal auquel s'associe une atteinte du motoneurone non suffisante pour parler de SLA
ALS-Parkinsonism-dementia complex	SLA survenant dans le cadre d'une maladie de Parkinson Forme typique de la région du pacifique ouest

#### **4.1.2. Des profils évolutifs variables**

Lors de notre étude n°1, alors que les patients continuaient à se dégrader sur le plan moteur, leurs performances restaient stables à la plupart des tests cognitifs. Seules les capacités d'inhibition évaluées par le Hayling test se dégradaient. De plus, notre échantillon lors du suivi était composé d'une faible proportion de sujets présentant un dysfonctionnement cognitif (4 sujets, soit 19% de nos patients). Mais tous ces patients l'étaient déjà lors de la première évaluation et aucun autre patient du groupe n'a développé de tels déficits. Il nous a été difficile de préciser la trajectoire des performances cognitives spécifiquement dans ce groupe de 4 sujets car 3 parmi eux n'ont pas passé la majorité des tests. Ainsi, nous prenons le parti de dire que notre population de patients SLA lors du suivi est une population représentée prioritairement par des sujets SLA sans ci (dysfonctionnement cognitif). Aussi, les performances au test de reconnaissance des émotions faciales ne se sont pas modifiées.

Nos résultats rejoignent ceux de la plupart des études longitudinales s'attachant à suivre le devenir des troubles cognitifs dans la maladie (Kilani et al., 2004; Poletti et al., 2018). Cependant, certains autres travaux rapportent des modifications avec par exemple une absence d'effet d'apprentissage chez les patients au contraire des témoins (Burkhardt, Neuwirth, & Weber, 2017) ou encore une augmentation du nombre de patients déficitaires en 6 mois (Robinson et al., 2006). En outre, très peu d'études longitudinales concernant la reconnaissance des émotions faciales existent avec des résultats allant soit dans le sens d'une amélioration des performances (Gillingham et al., 2017) soit dans un sens de stabilité au moins dans les formes spinales (Trojsi et al., 2017).

Ainsi, ces données sont contre-intuitives venant ébranler l'idée selon laquelle alors que la maladie est neurodégénérative, certains troubles resteraient stables. L'une des possibles réponses à ce paradoxe serait que la présentation clinique initiale des patients, autrement dit leur phénotype neuropsychologique (ALS avec ou sans ci) détermine la trajectoire évolutive. Nos résultats, rejoignant ceux de Elamin et al. (2013) (Elamin et al., 2013), nous font poser l'hypothèse que les sujets sans déficit cognitif initial restent stables sur le plan neuropsychologique au contraire des autres. Devant la diversité clinique (neurologique et neuropsychologique), les études longitudinales devraient distinguer les différents profils cognitifs selon les critères de Strong et al. (2017) (Strong et al., 2017) afin de suivre

l'évolution propre à chacun. Mais ces études restent difficiles à mener du fait de la rareté de la maladie et de sa rapidité d'évolution réduisant de fait le nombre de sujets et donc freinant les analyses phénotype par phénotype.

Par ailleurs, certaines formes génétiques, notamment les formes avec mutations du gène *C9orf72*, ont une trajectoire d'évolution plus péjorative avec une poursuite de la dégradation des fonctions cognitives (Floeter et al., 2017). Ceci vient encore une fois renforcer le constat que la SLA est une maladie hétérogène avec des profils neurologiques et neuropsychologiques multiples, des atteintes génétiques différentes, autant de paramètres qu'il faut contrôler lors des études longitudinales afin d'apprécier au mieux le devenir des patients.

Une autre précision reste à apporter concernant les outils utilisés pour l'évaluation cognitive et son évolution chez des patients SLA. Comme le montre notre revue de la littérature (Benbrika, Desgranges, Eustache, & Viader, 2019), il existe une multiplicité d'outils utilisés pour les évaluations cognitives ce qui peut contribuer aux différences de résultats entre elles. Depuis 2014, un instrument d'évaluation cognitive et comportementale a été adapté et validé dans la SLA. Il s'agit du "Edinburgh Cognitive and Behavioural ALS Screen" (ECAS). Cet outil évalue les fonctions exécutives, les fonctions mnésiques et langagières ainsi que les changements comportementaux. Une harmonisation des instruments de mesure, avec notamment l'usage de l'ECAS, permettrait d'avoir des résultats plus homogènes et reproductibles.

#### **4.1.3. Une atteinte cérébrale étendue sous tendant probablement les atteintes extra-motrices**

. Notre étude n°1 démontre que l'épaisseur corticale chez les patients est réduite comparativement aux témoins dans plusieurs aires cérébrales incluant l'aire motrice, une partie du cortex préfrontal, le lobe temporal moyen et supérieur ainsi que les lobes pariétaux et occipitaux (Agosta et al., 2012; Mezzapesa et al., 2013). Ce profil d'atteinte, habituellement rapporté dans les travaux d'analyse de l'épaisseur corticale dans la SLA, conforte les données cliniques et renvoie au fait que les lésions cérébrales engendrées par la SLA dépassent les régions motrices et que la SLA affecte plusieurs types de neurones et donc plusieurs systèmes.

Par ailleurs, nous rapportons, dans nos deux études, l'existence de corrélations entre la réduction de la substance grise notamment dans le cortex préfrontal /le cortex cingulaire antérieur/le gyrus précentral/le pôle temporal, et les atteintes cognitives et émotionnelles. Les régions que nous trouvons corrélées aux troubles extra-moteurs sont des régions connues pour être impliquées dans les processus concernés. De plus, le fait que d'une part les études rapportent une atrophie au niveau de ces régions (atteinte notamment du cortex cingulaire antérieur rapportée par Filippini et al., 2010; Lillo et al., 2012)) et que d'autre part dans notre étude n°1 l'épaisseur corticale de certaines régions était à la fois corrélée aux fonctions extra-motrices et réduite (exemple du gyrus pré- et postcentral dont l'épaisseur corticale était réduite et corrélée aux scores du Trail Making Test et du Face Eyes Test) nous font poser l'hypothèse que, à l'instar du lien admis, entre atteinte motrice et dégénérescence de l'aire pré-motrice, les manifestations extra-motrices dans la SLA sont liées à une dégénérescence neuronale étendue.

Notre étude n°1 est la première à rapporter des corrélations entre l'évolution des manifestations extra-motrices et celle de l'épaisseur corticale. De façon surprenante mais aussi intéressante, alors qu'à l'état de base nous ne retrouvons pas de corrélations significatives entre les scores de la fluence verbale par lettre ou ceux de l'échelle de dépression et l'épaisseur corticale, nous en objectivons lors du suivi. Les corrélations effectuées lors du suivi sont faites à l'aide d'un coefficient qui reflète le changement entre les deux temps. Autrement dit, lors du suivi ce sont les changements aux scores entre les deux temps et ceux de l'épaisseur corticale qui sont liés. Pour expliquer cela, nous émettons l'idée qu'en réalité ces liens existaient déjà à l'état de base mais de façon non significative alors que lors du suivi le fait que l'épaisseur corticale continue à se réduire a rendu ces liens plus visibles. Nous avons vu que pour la majorité des tests, les scores, qui étaient initialement déficitaires, ne changeaient pas de façon significative alors que l'épaisseur corticale continuait à se réduire notamment dans les régions extra-motrice. De façon générale, la mort et la perte d'une cellule (ici le neurone) survient après la perte de fonction de celle-ci. Il peut y avoir donc une manifestation clinique de cette perte de fonction avant même que la perte cellulaire ne s'installe et ne soit visible. Si nous faisons le parallèle avec notre sujet, quand le neurone commence à être affecté par la SLA, on peut déjà le mesurer cliniquement et les altérations structurelle ne se voient alors que secondairement. Ceci peut alors expliquer que dans notre étude, les corrélations entre certaines manifestations extra-motrices ne se voient que lors du

suivi. Autrement dit, il existerait un retard radiologique dans la détection de régions cérébrales affectées. Ceci peut être une limite de la mesure de l'épaisseur corticale dans la détection précoce des atteintes extra-motrice de la maladie au moment du diagnostic.

## **4.2. SLA-DFT : QUELS LIENS ?**

### **4.2.1. Des similitudes cliniques et para cliniques**

. Les observations cliniques initiales de patients atteints de SLA ont rapidement mis en évidence le fait que certains d'entre eux présentaient aussi des signes de dégénérescence frontale. Puis par la suite, les études se sont multipliées et ont démontré que dans la SLA, il existait chez un bon nombre de patients des troubles cognitifs et comportementaux similaires à ceux habituellement rencontrés dans la DFT. Dix à 15 % de sujets atteints de SLA ont en même temps une DFT (Consonni et al., 2013; Montuschi et al., 2015). Rappelons que la DFT est un tableau de démence en lien avec une dégénérescence lobaire fronto-temporale, dont trois variétés sont décrites en fonction des manifestations cliniques et cognitives prédominantes : la DFT avec variante comportementale (DFT vc), la démence sémantique et l'aphasie primaire progressive non fluente (Rabinovici & Miller, 2010). Dans la SLA, c'est la forme à variante comportementale qui est le plus souvent associée (Lomen-Hoerth et al., 2003).

Le profil d'atteinte cognitive présent dans la SLA est marqué par des altérations exécutives ainsi que des troubles du comportement avec en premier lieu l'apathie, des manifestations similaires à celles rencontrées dans la DFT. Le fait que ces manifestations surviennent à des degrés divers dans la SLA (allant du simple déficit d'une seule fonction au tableau de DFT) a rapidement fait évoquer l'hypothèse d'un continuum entre ces deux pathologies. Par ailleurs, des arguments anatomopathologiques et d'imagerie sont venus conforter cette hypothèse (Couratier, Corcia, Lautrette, Nicol, & Marin, 2017). La présence d'inclusions de protéine TDP-43 dans la majeure partie des cas de SLA et la présence de ces mêmes inclusions dans la moitié des cas de DFT (Kwong, Neumann, Sampathu, Lee, & Trojanowski, 2007) suscite en effet des interrogations sur les liens entre la SLA et la DFT et notamment sur leur origine potentiellement commune. Enfin, la forte prévalence des SLA-DFT dans les formes génétiques associées au *C9orf7* repose ce questionnement.

Nos résultats de l'étude n°1 montrent que d'une part les patients ont des atteintes exécutives et de théorie de l'esprit affective, comme cela est aussi rencontré dans la DFT (Rascovsky et al., 2011), et que d'autre part l'épaisseur corticale est réduite dans les régions fronto-temporales, régions aussi atteintes dans les DFT. Les patients SLA présentent différents niveaux d'atteintes extra-motrices DFT-like allant d'atteinte subtiles au tableau de SLA-DFT (Ahmed et al., 2016; Kasper et al., 2015). Beeldman et al. (2017) (Beeldman et al., 2018) ont réalisé une méta-analyse sur les atteintes cognitives rencontrées dans la DFT-vc et dans la SLA. Ils souhaitent mettre en exergue les similitudes entre les profils d'atteinte cognitive (dont l'atteinte de la cognition sociale) dans les deux maladies. Comme dans la DFT-vc, les altérations rencontrées dans la SLA concernaient la fluence verbale, les fonctions exécutives et la cognition sociale. Cependant, les atteintes étaient plus sévères dans la DFT-vc notamment en ce qui concernait les troubles de la mémoire visuelle, l'attention et les fonctions visuo-perceptives.

Lillo et al. (2012) (Lillo et al., 2012) ont étudié les différents patterns d'atteinte corticale chez trois groupes de patients : DFT-vc, SLA-DFT et SLA sans DFT. Alors que les sujets avec une DFT ou SLA-DFT ont une atteinte cérébrale diffuse fronto-temporale, les sujets SLA sans DFT ont une atteinte localisée au cortex moteur. Mioshi et al. (2013) (Mioshi et al., 2013) ont comparé les profils d'atrophie cérébrale chez 3 groupes de patients : SLA sans troubles cognitifs, SLA avec troubles cognitifs ou comportementaux mais non déments (« SLA-plus »), et SLA-DFT. Les auteurs rapportent une atteinte cérébrale de plus en plus étendue en fonction de l'atteinte cognitive : les SLA-DFT ont une atteinte étendue aux cortex frontal et temporal, les SLA-plus une atteinte fronto-pariétale et les autres une atrophie limitée au tronc cérébral.

#### **4.2.2. Des trajectoires parfois différentes**

Dans notre étude n°1 nous ne constatons pas de franche dégradation cognitive chez nos patients alors même qu'ils étaient altérés initialement. Comme dit plus haut, il existerait un certain phénotype de patients qui aurait de légères atteintes cognitives au moment du diagnostic et qui malgré tout ne se dégraderait pas. Or l'un des éléments permettant le diagnostic de démence est bien celui du caractère évolutif péjoratif des fonctions cognitives avec le temps. Dans la DFT, notamment la DFT-vc, le déclin cognitif est la règle avec une

dégradation importante et rapide des fonctions mnésiques, langagières mais aussi et surtout exécutives (Smits et al., 2015). Shubert et al. (2016) (Schubert, Leyton, Hodges, & Piguet, 2016) ont suivi l'évolution annuelle des fonctions cognitives chez un groupe de sujets DFT-vc en comparaison à un groupe témoin et un groupe de sujets atteints de la maladie d'Alzheimer. Ils ont trouvé que les sujets avec une DFT-vc voient se dégrader plus rapidement et de façon plus importante leurs performances dans les fonctions cognitives, notamment mnésiques comparativement au groupe témoin et aux sujets avec une démence d'Alzheimer.

Lulé et al. (2018) (Lulé et al., 2018) ont comparé les profils d'atteinte cognitive et comportementale chez deux groupes de patients ayant des signes d'atteinte des motoneurones : des patients à forme essentiellement motrice (SLA) et des patients avec une forme prioritairement comportementale (SLA-DFT ou DFT seule). Les résultats de cette étude montrent des profils d'atteinte extra-motrice différents en fonction du groupe considéré : les patients avec une forme à prédominance motrice avaient des manifestations extra-motrices limitées à un ou deux domaines alors que les DFT ou SLA-DFT avaient des altérations extra-motrices dans plusieurs domaines. De plus, dans le premier groupe les premiers symptômes étaient d'ordre moteur alors que dans le second groupe, les premières manifestations étaient plutôt comportementales. Les auteurs concluent en émettant l'hypothèse que si la SLA et la DFT ont des aspects communs (mutations génétiques, atteintes anatomopathologiques), le déclencheur de la maladie diffère et détermine le phénotype clinique. Cette étude vient donc nuancer le rapprochement entre les deux maladies.

De même si des similitudes existent concernant le pattern d'atrophie des régions cérébrales entre la SLA et la DFT, les études du métabolisme cérébral, utilisant la tomographie par émission de positons au glucose marqué (TEP-FDG) tendent à trouver un hyper métabolisme cérébral localisé notamment dans le cervelet dans la SLA (Buhour et al., 2017) alors que dans la DFT vc, ce type d'anomalie n'a pas été rapporté.

Ces éléments viennent contrebalancer l'idée du continuum entre SLA et DFT. Plus qu'un continuum entre les deux maladies, la SLA et la DFT seraient deux pathologies du même spectre avec des atteintes communes sous-tendues probablement par une pathogénie en partie commune et des différences notamment dans leurs trajectoires évolutives.

### **4.3. UNE REACTION PSYCHOLOGIQUE ATTENUÉE FACE À LA MALADIE PROBABLEMENT EN LIEN AVEC UNE ALTERATION DU TRAITEMENT DES ÉMOTIONS**

La survenue d'une maladie somatique chronique impactant le pronostic fonctionnel (handicap physique) et vital (espérance de vie réduite) vient heurter le psychisme dans la mesure où cela peut plonger une personne dans un processus de colère, de sentiment d'injustice, de refus d'acceptation de la situation, d'anxiété et de désespoir. Le sujet voit ses projets remis en question, il doit adapter son quotidien à son état tout en continuant à trouver des sources de satisfaction. Il entre dans un processus de deuil avec nécessité de se projeter différemment. Le sujet prend conscience de l'incertitude du lendemain et cela peut être source d'anxiété. La souffrance psychique est par conséquent fréquemment rencontrée dans de telles situations avec une phase plus critique, le moment de l'annonce diagnostique. De plus cette souffrance psychologique, lorsqu'elle est durable et profonde, retentit elle aussi sur la prise en charge du trouble organique avec notamment une altération de l'observance thérapeutique (Cukor et al., 2006 ; Katon et al., 2007). L'évaluation du retentissement psychologique d'une maladie chronique grave est par conséquent indispensable.

#### **4.3.1. Une réaction anxio-dépressive limitée**

Si la prévalence des états dépressifs caractérisés et des troubles anxieux reste relativement faible affectant moins de 10% de patients dans le premier cas (Rabkin et al., 2016; Wei et al., 2016) et autour de 30% dans le second cas (Siciliano et al., 2019), la présence des symptômes dépressifs et anxieux est quant à elle plus importante. Rejoignant les données de la littérature, dans notre étude n°1, près de la moitié des patients avaient des symptômes dépressifs dont la plupart à un niveau léger et un patient sur quatre affichait un niveau d'anxiété-état modéré à élevé. De plus, tout en étant significativement plus élevés que chez les témoins, les scores moyens d'anxiété-état et de dépression chez nos patients restaient dans des rangs faibles à modérés. Enfin, lors du suivi, les scores aux échelles de dépression et d'anxiété ne se modifiaient pas significativement.

Ainsi, les patients SLA ne semblent pas être indifférents à leurs symptômes dans la mesure où ils affichent plus de signes de souffrance psychologique que nos témoins. En revanche cette

souffrance reste contenue souvent à des niveaux légers à moyens, ceci même quand ils sont évalués peu de temps après le diagnostic.

### **4.3.2. Une altération du traitement des émotions potentiellement protectrice**

#### **4.3.2.1. Possible biais de positivité dans le traitement des émotions**

La question des raisons de l'atténuation de la souffrance psychologique dans la SLA reste donc actuelle et nos deux études semblent apporter un début de réponse. En effet, dans notre étude n°1, nous avons vu que les scores à l'échelle de dépression étaient positivement corrélés aux scores obtenus au Face Eyes Test-émotions complexes, à savoir que plus les patients étaient en capacité de bien reconnaître les émotions faciales complexes, plus ils avaient de symptômes dépressifs. Les émotions présentées aux sujets lors de la passation du Face Eyes Test sont majoritairement négatives ou neutres. Ainsi, plus les sujets SLA sont en capacité de bien identifier les émotions négatives ou neutres, plus ils ont de signes dépressifs. Zimmerman et al (2007) (Zimmerman, Eslinger, Simmons, & Barrett, 2007) ont évalué la reconnaissance des émotions faciales chez des patients SLA comparativement à un groupe témoin. Les patients avaient de moins bonnes performances que les témoins notamment pour les émotions négatives (colère, tristesse). De même, Aho-Ozhane et al. (2016) (Aho-Özhan et al., 2016) rapportent une plus grande difficulté à reconnaître les émotions faciales à type de peur ou de dégoût chez les patients comparativement à un groupe témoin. Ainsi, quand les patients SLA ont un trouble de reconnaissance des émotions faciales cela concerne particulièrement les émotions négatives du type colère, peur et dégoût. Lulé et al. (2005) (Lulé et al., 2005) ont évalué le jugement de valence émotionnelle chez un groupe de patients et un groupe de sujets sains. Les patients jugeaient plus positivement que les témoins le matériel proposé.

De plus, toujours dans notre étude 1, les changements entre les deux évaluations des scores à l'échelle thymique étaient significativement et négativement corrélés avec ceux de l'épaisseur corticale du cortex orbito-frontal et du cortex frontal moyen droit. Autrement dit, plus il y a de perte d'épaisseur corticale en regard de ces régions, moins les sujets ont de symptômes dépressifs.

La survenue d'un état dépressif est favorisée par l'existence d'un biais de négativité dans le traitement des émotions avec une tendance chez les patients déprimés à être plus attentifs aux stimuli négatifs et à surévaluer ces derniers (Bourke, Douglas, & Porter, 2010). L'épaisseur corticale du cortex ventromédial préfrontal est rapportée augmentée dans certaines études chez des patients déprimés (Fonseka, Jaworska, Courtright, MacMaster, & MacQueen, 2016; Suh et al., 2019).

Nous émettons alors l'hypothèse que les sujets SLA ayant une atteinte extra-motrice associée aux manifestations motrices sont, à l'inverse de ce qui se passe chez les patients prédisposés à faire une dépression, possiblement moins à risque de développer des signes dépressifs notamment via un biais de positivité dans la reconnaissance des stimuli émotionnels. Ainsi, dans la SLA, il existerait deux groupes de patients : 1) ceux ayant un trouble de reconnaissance des émotions (baisse de la reconnaissance des émotions négatives) avec réduction de l'épaisseur corticale dans le cortex orbito-frontal et frontal moyen droit ; ces patients auraient une atténuation des symptômes dépressifs ; 2) ceux n'ayant pas de trouble de reconnaissance des émotions et qui seraient plus prédisposés que les autres à avoir des symptômes dépressifs réactionnels à la maladie.

#### **4.3.2.2. Défaut de perception de ses propres émotions**

Dans notre étude n°2, nous avons rapporté un défaut de perception de ses propres émotions affectant particulièrement le premier stade de ce processus. Nous avons aussi fait part de l'existence d'une corrélation négative entre le volume de substance grise du cortex cingulaire antérieur /cortex frontal inférieur /pole temporal supérieur et les scores de l'alexithymie (score total et sous score de la dimension DIF). Même si nous n'avons pas rapporté d'atrophie chez nos patients dans ces régions, dans la littérature il a été démontré que ces mêmes régions étaient affectées par la SLA. Si on se réfère au modèle proposé par Smith et al. (2015) (Smith & Lane, 2015), les régions impliquées dans le processus d'identification des émotions (intégration des différentes perceptions et prise de conscience de celles-ci) sont notamment l'insula et le cortex cingulaire antérieur.

Par ailleurs, si l'alexithymie est souvent trouvée associée à des états dépressifs, on ne sait pas réellement quelle dimension de l'alexithymie y est liée. L'alexithymie de type 2, faisant référence à un défaut de mentalisation des émotions, serait celle associée aux troubles

psychiatriques alors que l'alexithymie de type 1, se référant à un défaut primaire de perception de ses propres émotions, serait supposée protéger des troubles psychiatriques (Larsen, Brand, Bermond, & Hijman, 2003).

Ainsi, dans la SLA, l'une des hypothèses pouvant expliquer l'atténuation de la réaction psychologique est celle d'un défaut primaire de sa propre perception émotionnelle en lien avec une atteinte cérébrale des régions impliquées dans ce processus.

## **4.4. QUELLES IMPLICATIONS PRATIQUES ?**

### **4.4.1. Impact clinique des manifestations extra-motrices**

Les études relatives à l'impact clinique des manifestations extra-motrices dans la SLA montrent que : 1) d'une part, l'existence de troubles cognitifs lors du moment du diagnostic, surtout si c'est un tableau de DFT associé, est un marqueur de mauvais pronostic, avec une réduction du temps de survie (Stojkovic, Stefanova, Pekmezovic, Peric, & Stevic, 2016); 2) les décisions thérapeutiques, notamment concernant les soins de suppléance, semblent être influencées par l'état cognitif des patients. Les patients cognitivement altérés recourraient moins à la ventilation artificielle ce qui réduirait leur durée de survie (Govaarts et al., 2016); 3) l'existence de troubles du comportement notamment l'apathie influe sur l'état psychologique des patients et des aidants proches. Ainsi, quand il y a des changements du comportement, les patients ainsi que leurs proches manifesteraient plus de symptômes dépressifs et anxieux ; 4) les symptômes dépressifs et anxieux sont déterminants pour la qualité de vie des patients (Jakobsson Larsson, Nordin, & Nygren, 2016).

Prell et al. (2019) (Prell, Witte, Gunkel, & Grosskreutz, 2019) ont évalué l'impact du déficit cognitif sur la qualité de vie et le bien être des patients. Pour ce faire, ils ont notamment recherché les corrélations entre les scores obtenus à l'ECAS et à l'ALS Assessment Questionnaire for Health Related Quality of Life (une échelle de qualité de vie conçue pour la SLA). En dehors de la douleur, des symptômes dépressifs et du sentiment de désespoir, aucune fonction cognitive (fluence verbale, fonctions exécutives ou visuospatiales) ne prédisait la qualité de vie des patients.

#### **4.4.2. Une évaluation initiale la plus complète possible ?**

Si l'identification et le suivi des troubles moteurs est indispensable pour le diagnostic de la maladie et sa prise en charge, l'intérêt du diagnostic des manifestations extra-motrices semble moins évident. En effet, la Haute Autorité de Santé ne recommande pas à ce jour la réalisation d'un bilan cognitif systématique chez les patients en dehors des protocoles de recherche. Ce dernier ne doit être réalisé qu'à la demande du patient et si une implication thérapeutique est perceptible. En revanche, une évaluation psychologique avec prise en charge psychothérapeutique par un spécialiste formé est recommandée.

Dans la mesure où une altération cognitive peut se répercuter sur les décisions thérapeutiques, la question de l'intérêt d'une évaluation systématique se pose. Dans tous les cas, la recherche de troubles du comportement nous semble nécessaire dans la mesure où leur présence peut générer une souffrance chez le patient lui-même et chez ses aidants.

En France, il n'existe pas de recommandation quant aux tests cognitifs à utiliser dans la SLA, et une évaluation systématique n'est pas requise. La version de 2015 du Protocole National de Soins pour la SLA précise : « L'intervention du neuropsychologue peut s'avérer nécessaire pour réaliser les évaluations neuropsychométriques spécifiques avec synthèse, conclusion et transmission aux personnes concernées (bilan initial et de suivi), afin de prendre en compte les conséquences cognitives dans la vie quotidienne pour l'élaboration du plan d'aide. S'il existe à présent un outil d'évaluation validé des fonctions cognitives dans la SLA, l'ECAS, sa version française n'est pas encore étalée. La place, le format, et les outils de l'évaluation cognitive et psycho-comportementale dans le bilan initial et le suivi des patients atteints de SLA restent donc à définir. Cependant, l'étendue croissante des recherches conduites dans ce domaine et leurs résultats montrent qu'elle peut souvent avoir un intérêt considérable, tant sur le plan scientifique que pour la prise en charge des patients.

## **CONCLUSION**

Notre principal objectif dans ce travail était de décrire les manifestations extra motrices dans la SLA, notamment cognitives et émotionnelles, ainsi que leurs trajectoires au cours de la maladie. Un dysfonctionnement exécutif ainsi qu'un trouble en théorie de l'esprit affective accompagnent souvent le tableau d'atteinte motrice. Cependant, chez les patients faiblement altérés cognitivement, ce déficit semble rester stable avec le temps ce qui pourrait venir nuancer l'idée d'un continuum entre la SLA et la DFT. Par ailleurs, nous avons aussi rapporté que les sujets atteints de SLA pouvaient avoir une altération de leur propre perception émotionnelle.

Nous avons aussi souhaité apporter des explications au fait que les patients avaient une réaction psychologique atténuée au regard de la gravité de leur maladie. Ainsi, l'existence d'un biais de positivité dans le traitement des stimuli émotionnels ainsi qu'un défaut de perception de ses propres émotions seraient deux altérations induites par la maladie et protectrices vis-à-vis d'une déstabilisation psychique.

Nous avons trouvé une réduction de l'épaisseur corticale dans un territoire cérébral étendu incluant les aires motrices, mais aussi d'autres régions corticales dans les lobes frontaux, temporaux, pariétaux et occipitaux. Des corrélations significatives ont été objectivées entre les fonctions altérées (fonctions exécutives, traitement des émotions et état psychologique) et le volume de substance grise et l'épaisseur corticale de régions d'une part connues être impliquées dans ces processus et d'autre part soit trouvées altérées dans notre travail soit rapportées affectées par d'autres auteurs. Les manifestations extra-motrices trouvent par conséquent leurs origines dans les lésions anatomiques induites par la maladie. Les lésions responsables de ces manifestations extra-motrices peuvent n'apparaître que secondairement.

Notre travail nous a permis d'émettre des hypothèses qui devraient faire l'objet de travaux ultérieurs. Les études de suivi devront pour cela distinguer différents groupes de patients en fonction de leur présentation neuropsychologique. Ces études devront par ailleurs utiliser des outils standardisés et validés afin de fournir des résultats comparables d'une étude à l'autre, ce qui apparaît difficile aujourd'hui. Notre travail est le premier à apporter des arguments en faveur d'un lien entre des troubles de la perception émotionnelle et la réaction psycho-

## *Conclusion*

affective chez les patients, et d'autres études sont nécessaires dans ce domaine afin de confirmer nos résultats. Enfin, la question des conséquences pratiques de l'identification des atteintes extra-motrices pour la prise en charge des patients reste ouverte.

## BIBLIOGRAPHIE

- Abdulla, S., Machts, J., Kaufmann, J., Patrick, K., Kollwe, K., Dengler, R., ... Nestor, P. J. (2014). Hippocampal degeneration in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Neurobiology of Aging*, 35(11), 2639-2645. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2014.05.035>
- Abrahams, S., Goldstein, L. H., Suckling, J., Ng, V., Simmons, A., Chitnis, X., ... Leigh, P. N. (2005). Frontotemporal white matter changes in amyotrophic lateral sclerosis. *Journal of Neurology*, 252(3), 321-331. <https://doi.org/10.1007/s00415-005-0646-x>
- Abu-Akel, A., & Shamay-Tsoory, S. (2011). Neuroanatomical and neurochemical bases of theory of mind. *Neuropsychologia*, 49(11), 2971-2984. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2011.07.012>
- Agosta, F., Pagani, E., Rocca, M. A., Caputo, D., Perini, M., Salvi, F., ... Filippi, M. (2007). Voxel-based morphometry study of brain volumetry and diffusivity in amyotrophic lateral sclerosis patients with mild disability. *Human Brain Mapping*, 28(12), 1430-1438. <https://doi.org/10.1002/hbm.20364>
- Agosta, Federica, Ferraro, P. M., Riva, N., Spinelli, E. G., Chiò, A., Canu, E., ... Filippi, M. (2016). Structural brain correlates of cognitive and behavioral impairment in MND. *Human Brain Mapping*, 37(4), 1614-1626. <https://doi.org/10.1002/hbm.23124>
- Agosta, Federica, Gorno-Tempini, M. L., Pagani, E., Sala, S., Caputo, D., Perini, M., ... Filippi, M. (2009). Longitudinal assessment of grey matter contraction in amyotrophic lateral sclerosis: A tensor based morphometry study. *Amyotrophic Lateral Sclerosis: Official Publication of the World Federation of Neurology Research Group on Motor Neuron Diseases*, 10(3), 168-174. <https://doi.org/10.1080/17482960802603841>
- Agosta, Federica, Valsasina, P., Riva, N., Copetti, M., Messina, M. J., Prella, A., ... Filippi, M. (2012). The cortical signature of amyotrophic lateral sclerosis. *PloS One*, 7(8), e42816. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0042816>
- Ahmed, R. M., Irish, M., Piguet, O., Halliday, G. M., Ittner, L. M., Farooqi, S., ... Kiernan, M. C. (2016). Amyotrophic lateral sclerosis and frontotemporal dementia: distinct and overlapping changes in eating behaviour and metabolism. *The Lancet. Neurology*, 15(3), 332-342. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(15\)00380-4](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(15)00380-4)

- Aho-Özhan, H. E. A., Keller, J., Heimrath, J., Uttner, I., Kassubek, J., Birbaumer, N., ... Lulé, D. (2016). Perception of Emotional Facial Expressions in Amyotrophic Lateral Sclerosis (ALS) at Behavioural and Brain Metabolic Level. *PloS One*, *11*(10), e0164655. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0164655>
- Al-Chalabi, A., & Hardiman, O. (2013). The epidemiology of ALS: a conspiracy of genes, environment and time. *Nature Reviews Neurology*, *9*(11), 617-628. <https://doi.org/10.1038/nrneuro.2013.203>
- Andrew, A. S., Caller, T. A., Tandan, R., Duell, E. J., Henegan, P. L., Field, N. C., ... Stommel, E. W. (2017). Environmental and Occupational Exposures and Amyotrophic Lateral Sclerosis in New England. *Neuro-Degenerative Diseases*, *17*(2-3), 110-116. <https://doi.org/10.1159/000453359>
- Aragones, J. M., Altimiras, J., Roura-Poch, P., Homs, E., Bajo, L., Povedano, M., ... Rojas-García, R. (2016). Amyotrophic lateral sclerosis: A higher than expected incidence in people over 80 years of age. *Amyotrophic Lateral Sclerosis & Frontotemporal Degeneration*, *17*(7-8), 522-527. <https://doi.org/10.1080/21678421.2016.1187175>
- Argyriou, A. A., Polychronopoulos, P., Papapetropoulos, S., Ellul, J., Andriopoulos, I., Katsoulas, G., ... Chroni, E. (2005). Clinical and epidemiological features of motor neuron disease in south-western Greece. *Acta Neurologica Scandinavica*, *111*(2), 108-113. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0404.2004.00362.x>
- Ashburner, J., & Friston, K. J. (2000). Voxel-based morphometry--the methods. *NeuroImage*, *11*(6 Pt 1), 805-821. <https://doi.org/10.1006/nimg.2000.0582>
- Barulli, M. R., Piccininni, M., Di Dio, C., Musarò, C., Grasso, A., Tursi, M., ... Logroscino, G. (2019). Episodic memory and learning rates in amyotrophic lateral sclerosis without dementia. *Cortex; a Journal Devoted to the Study of the Nervous System and Behavior*, *117*, 257-265. <https://doi.org/10.1016/j.cortex.2019.03.003>
- Bede, P., Bokde, A., Elamin, M., Byrne, S., McLaughlin, R. L., Jordan, N., ... Hardiman, O. (2013). Grey matter correlates of clinical variables in amyotrophic lateral sclerosis (ALS): a neuroimaging study of ALS motor phenotype heterogeneity and cortical focality. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, *84*(7), 766-773. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2012-302674>
- Bede, P., & Hardiman, O. (2018). Longitudinal structural changes in ALS: a three time-point imaging study of white and gray matter degeneration. *Amyotrophic Lateral Sclerosis*

- & *Frontotemporal Degeneration*, 19(3-4), 232-241.  
<https://doi.org/10.1080/21678421.2017.1407795>
- Beeldman, E., Raaphorst, J., Klein Twennaar, M., de Visser, M., Schmand, B. A., & de Haan, R. J. (2016). The cognitive profile of ALS: a systematic review and meta-analysis update. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 87(6), 611-619.  
<https://doi.org/10.1136/jnnp-2015-310734>
- Beeldman, E., Raaphorst, J., Klein Twennaar, M., Govaarts, R., Pijnenburg, Y. A. L., de Haan, R. J., ... Schmand, B. A. (2018). The cognitive profile of behavioural variant FTD and its similarities with ALS: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 89(9), 995-1002.  
<https://doi.org/10.1136/jnnp-2017-317459>
- Benbrika, S., Desgranges, B., Eustache, F., & Viader, F. (2019). Cognitive, Emotional and Psychological Manifestations in Amyotrophic Lateral Sclerosis at Baseline and Overtime: A Review. *Frontiers in Neuroscience*, 13, 951.  
<https://doi.org/10.3389/fnins.2019.00951>
- Bertagne, P., Pedinielli, J. L., & Marliere, C. (1992). [Alexithymia. Evaluation, quantitative and clinical data]. *L'Encephale*, 18(1), 121-130.
- Bodden, M. E., Kübler, D., Knake, S., Menzler, K., Heverhagen, J. T., Sommer, J., ... Dodel, R. (2013). Comparing the neural correlates of affective and cognitive theory of mind using fMRI: Involvement of the basal ganglia in affective theory of mind. *Advances in Cognitive Psychology*, 9(1), 32-43. <https://doi.org/10.2478/v10053-008-0129-6>
- Bogdanova, Y., Díaz-Santos, M., & Cronin-Golomb, A. (2010). Neurocognitive correlates of alexithymia in asymptomatic individuals with HIV. *Neuropsychologia*, 48(5), 1295-1304. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2009.12.033>
- Bond, L., Ganguly, P., Khamankar, N., Mallet, N., Bowen, G., Green, B., & Mitchell, C. S. (2019). A Comprehensive Examination of Percutaneous Endoscopic Gastrostomy and Its Association with Amyotrophic Lateral Sclerosis Patient Outcomes. *Brain Sciences*, 9(9). <https://doi.org/10.3390/brainsci9090223>
- Borsci, G., Boccardi, M., Rossi, R., Rossi, G., Perez, J., Bonetti, M., & Frisoni, G. B. (2009). Alexithymia in healthy women: a brain morphology study. *Journal of Affective Disorders*, 114(1-3), 208-215. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2008.07.013>

- Bourke, C., Douglas, K., & Porter, R. (2010). Processing of facial emotion expression in major depression: a review. *The Australian and New Zealand Journal of Psychiatry*, *44*(8), 681-696. <https://doi.org/10.3109/00048674.2010.496359>
- Bradley, W. G., & Mash, D. C. (2009). Beyond Guam: the cyanobacteria/BMAA hypothesis of the cause of ALS and other neurodegenerative diseases. *Amyotrophic Lateral Sclerosis: Official Publication of the World Federation of Neurology Research Group on Motor Neuron Diseases*, *10* Suppl 2, 7-20. <https://doi.org/10.3109/17482960903286009>
- Brown, W. A., & Mueller, P. S. (1970). Psychological function in individuals with amyotrophic lateral sclerosis (ALS). *Psychosomatic Medicine*, *32*(2), 141-152.
- Buhour, M.-S., Doidy, F., Mondou, A., Pélerin, A., Carluer, L., Eustache, F., ... Desgranges, B. (2017). Voxel-based mapping of grey matter volume and glucose metabolism profiles in amyotrophic lateral sclerosis. *EJNMMI Research*, *7*(1), 21. <https://doi.org/10.1186/s13550-017-0267-2>
- Bungener, C., Piquard, A., Pradat, P.-F., Salachas, F., Meininger, V., & Lacomblez, L. (2005). Psychopathology in amyotrophic lateral sclerosis: a preliminary study with 27 ALS patients. *Amyotrophic Lateral Sclerosis and Other Motor Neuron Disorders: Official Publication of the World Federation of Neurology, Research Group on Motor Neuron Diseases*, *6*(4), 221-225. <https://doi.org/10.1080/14660820510037863>
- Burkhardt, C., Neuwirth, C., & Weber, M. (2017). Longitudinal assessment of the Edinburgh Cognitive and Behavioural Amyotrophic Lateral Sclerosis Screen (ECAS): lack of practice effect in ALS patients? *Amyotrophic Lateral Sclerosis & Frontotemporal Degeneration*, *18*(3-4), 202-209. <https://doi.org/10.1080/21678421.2017.1283418>
- Calvo, A., Moglia, C., Lunetta, C., Marinou, K., Ticozzi, N., Ferrante, G. D., ... Mandrioli, J. (2017). Factors predicting survival in ALS: a multicenter Italian study. *Journal of Neurology*, *264*(1), 54-63. <https://doi.org/10.1007/s00415-016-8313-y>
- Carluer, L., Mondou, A., Buhour, M.-S., Laisney, M., Pélerin, A., Eustache, F., ... Desgranges, B. (2015). Neural substrate of cognitive theory of mind impairment in amyotrophic lateral sclerosis. *Cortex; a Journal Devoted to the Study of the Nervous System and Behavior*, *65*, 19-30. <https://doi.org/10.1016/j.cortex.2014.12.010>

- Carrì, M. T., Valle, C., Bozzo, F., & Cozzolino, M. (2015). Oxidative stress and mitochondrial damage: importance in non-SOD1 ALS. *Frontiers in Cellular Neuroscience*, 9, 41. <https://doi.org/10.3389/fncel.2015.00041>
- Chang, J. L., Lomen-Hoerth, C., Murphy, J., Henry, R. G., Kramer, J. H., Miller, B. L., & Gorno-Tempini, M. L. (2005). A voxel-based morphometry study of patterns of brain atrophy in ALS and ALS/FTLD. *Neurology*, 65(1), 75-80. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000167602.38643.29>
- Chen, Z.-Y., Liu, M.-Q., & Ma, L. (2018). Cortical Thinning Pattern of Bulbar- and Spinal-onset Amyotrophic Lateral Sclerosis: a Surface-based Morphometry Study. *Chinese Medical Sciences Journal = Chung-Kuo I Hsueh K'o Hsueh Tsa Chih*, 33(2), 100-106. <https://doi.org/10.24920/11812>
- Cheung, G., Gawel, M. J., Cooper, P. W., Farb, R. I., Ang, L. C., & Gawal, M. J. (1995). Amyotrophic lateral sclerosis: correlation of clinical and MR imaging findings. *Radiology*, 194(1), 263-270. <https://doi.org/10.1148/radiology.194.1.7997565>
- Chiò, A., Gauthier, A., Calvo, A., Ghiglione, P., & Mutani, R. (2005). Caregiver burden and patients' perception of being a burden in ALS. *Neurology*, 64(10), 1780-1782. <https://doi.org/10.1212/01.WNL.0000162034.06268.37>
- Chiò, A., Magnani, C., & Schiffer, D. (1993). Amyotrophic lateral sclerosis mortality in Italy, 1958 to 1987: a cross-sectional and cohort study. *Neurology*, 43(5), 927-930. <https://doi.org/10.1212/wnl.43.5.927>
- Chiò, A., Mora, G., Calvo, A., Mazzini, L., Bottacchi, E., Mutani, R., & PARALS. (2009). Epidemiology of ALS in Italy: a 10-year prospective population-based study. *Neurology*, 72(8), 725-731. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000343008.26874.d1>
- Chiò, A., Vignola, A., Mastro, E., Giudici, A. D., Iazzolino, B., Calvo, A., ... Montuschi, A. (2010). Neurobehavioral symptoms in ALS are negatively related to caregivers' burden and quality of life. *European Journal of Neurology*, 17(10), 1298-1303. <https://doi.org/10.1111/j.1468-1331.2010.03016.x>
- Chiò, Adriano, Calvo, A., Moglia, C., Mazzini, L., Mora, G., & PARALS study group. (2011). Phenotypic heterogeneity of amyotrophic lateral sclerosis: a population based study. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 82(7), 740-746. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2010.235952>

- Consonni, M., Iannaccone, S., Cerami, C., Frasson, P., Lacerenza, M., Lunetta, C., ... Cappa, S. F. (2013). The cognitive and behavioural profile of amyotrophic lateral sclerosis: application of the consensus criteria. *Behavioural Neurology*, *27*(2), 143-153. <https://doi.org/10.3233/BEN-2012-110202>
- Cosottini, M., Pesaresi, I., Piazza, S., Diciotti, S., Cecchi, P., Fabbri, S., ... Siciliano, G. (2012). Structural and functional evaluation of cortical motor areas in Amyotrophic Lateral Sclerosis. *Experimental Neurology*, *234*(1), 169-180. <https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2011.12.024>
- Couratier, P., Corcia, P., Lautrette, G., Nicol, M., & Marin, B. (2017). ALS and frontotemporal dementia belong to a common disease spectrum. *Revue Neurologique*, *173*(5), 273-279. <https://doi.org/10.1016/j.neurol.2017.04.001>
- Couratier, P., Corcia, P., Lautrette, G., Nicol, M., Preux, P.-M., & Marin, B. (2016). Epidemiology of amyotrophic lateral sclerosis: A review of literature. *Revue Neurologique*, *172*(1), 37-45. <https://doi.org/10.1016/j.neurol.2015.11.002>
- Couratier, P., Hugon, J., Sindou, P., Vallat, J. M., & Dumas, M. (1993). Cell culture evidence for neuronal degeneration in amyotrophic lateral sclerosis being linked to glutamate AMPA/kainate receptors. *Lancet (London, England)*, *341*(8840), 265-268. [https://doi.org/10.1016/0140-6736\(93\)92615-z](https://doi.org/10.1016/0140-6736(93)92615-z)
- Cozzolino, M., Ferri, A., Valle, C., & Carrì, M. T. (2013). Mitochondria and ALS: implications from novel genes and pathways. *Molecular and Cellular Neurosciences*, *55*, 44-49. <https://doi.org/10.1016/j.mcn.2012.06.001>
- d'Ambrosio, A., Gallo, A., Trojsi, F., Corbo, D., Esposito, F., Cirillo, M., ... Tedeschi, G. (2014). Frontotemporal Cortical Thinning in Amyotrophic Lateral Sclerosis. *American Journal of Neuroradiology*, *35*(2), 304-310. <https://doi.org/10.3174/ajnr.A3753>
- Dajani, D. R., & Uddin, L. Q. (2015). Demystifying cognitive flexibility: Implications for clinical and developmental neuroscience. *Trends in Neurosciences*, *38*(9), 571-578. <https://doi.org/10.1016/j.tins.2015.07.003>
- Das, K., Nag, C., & Ghosh, M. (2012). Familial, environmental, and occupational risk factors in development of amyotrophic lateral sclerosis. *North American Journal of Medical Sciences*, *4*(8), 350-355. <https://doi.org/10.4103/1947-2714.99517>
- de Albuquerque, M., Branco, L. M. T., Rezende, T. J. R., de Andrade, H. M. T., Nucci, A., & França, M. C. (2017). Longitudinal evaluation of cerebral and spinal cord damage in

- Amyotrophic Lateral Sclerosis. *NeuroImage. Clinical*, 14, 269-276.  
<https://doi.org/10.1016/j.nicl.2017.01.024>
- de Carvalho, M., Dengler, R., Eisen, A., England, J. D., Kaji, R., Kimura, J., ... Swash, M. (2008). Electrodiagnostic criteria for diagnosis of ALS. *Clinical Neurophysiology*, 119(3), 497-503. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2007.09.143>
- Dewaraja, R., & Sasaki, Y. (1990). A left to right hemisphere callosal transfer deficit of nonlinguistic information in alexithymia. *Psychotherapy and Psychosomatics*, 54(4), 201-207. <https://doi.org/10.1159/000288396>
- Doi, Y., Atsuta, N., Sobue, G., Morita, M., & Nakano, I. (2014). Prevalence and incidence of amyotrophic lateral sclerosis in Japan. *Journal of Epidemiology*, 24(6), 494-499.
- Douville, R., Liu, J., Rothstein, J., & Nath, A. (2011). Identification of active loci of a human endogenous retrovirus in neurons of patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Annals of Neurology*, 69(1), 141-151. <https://doi.org/10.1002/ana.22149>
- Duan, X., Dai, Q., Gong, Q., & Chen, H. (2010). Neural mechanism of unconscious perception of surprised facial expression. *NeuroImage*, 52(1), 401-407.  
<https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2010.04.021>
- Elamin, M., Bede, P., Byrne, S., Jordan, N., Gallagher, L., Wynne, B., ... Hardiman, O. (2013). Cognitive changes predict functional decline in ALS: a population-based longitudinal study. *Neurology*, 80(17), 1590-1597.  
<https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e31828f18ac>
- Elamin, M., Bede, P., Montuschi, A., Pender, N., Chio, A., & Hardiman, O. (2015). Predicting prognosis in amyotrophic lateral sclerosis: a simple algorithm. *Journal of Neurology*, 262(6), 1447-1454. <https://doi.org/10.1007/s00415-015-7731-6>
- Fallat, R. J., Jewitt, B., Bass, M., Kamm, B., & Norris, F. H. (1979). Spirometry in amyotrophic lateral sclerosis. *Archives of Neurology*, 36(2), 74-80.  
<https://doi.org/10.1001/archneur.1979.00500380044004>
- Fang, F., Bellocco, R., Hernán, M. A., & Ye, W. (2006). Smoking, snuff dipping and the risk of amyotrophic lateral sclerosis--a prospective cohort study. *Neuroepidemiology*, 27(4), 217-221. <https://doi.org/10.1159/000096956>
- Feldmanhall, O., Dalgleish, T., & Mobbs, D. (2013). Alexithymia decreases altruism in real social decisions. *Cortex; a Journal Devoted to the Study of the Nervous System and Behavior*, 49(3), 899-904. <https://doi.org/10.1016/j.cortex.2012.10.015>

- Ferraiuolo, L., Kirby, J., Grierson, A. J., Sendtner, M., & Shaw, P. J. (2011). Molecular pathways of motor neuron injury in amyotrophic lateral sclerosis. *Nature Reviews. Neurology*, 7(11), 616-630. <https://doi.org/10.1038/nrneurol.2011.152>
- Filippini, N., Douaud, G., Mackay, C. E., Knight, S., Talbot, K., & Turner, M. R. (2010). Corpus callosum involvement is a consistent feature of amyotrophic lateral sclerosis. *Neurology*, 75(18), 1645-1652. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3181fb84d1>
- Floeter, M. K., Traynor, B. J., Farren, J., Braun, L. E., Tierney, M., Wiggs, E. A., & Wu, T. (2017). Disease progression in C9orf72 mutation carriers. *Neurology*, 89(3), 234-241. <https://doi.org/10.1212/WNL.00000000000004115>
- Fonseka, B. A., Jaworska, N., Courtright, A., MacMaster, F. P., & MacQueen, G. M. (2016). Cortical thickness and emotion processing in young adults with mild to moderate depression: a preliminary study. *BMC Psychiatry*, 16, 38. <https://doi.org/10.1186/s12888-016-0750-8>
- Freedman, D. M., Wu, J., Daugherty, S. E., Kuncl, R. W., Enewold, L. R., & Pfeiffer, R. M. (2014). The risk of amyotrophic lateral sclerosis after cancer in U.S. elderly adults: a population-based prospective study. *International Journal of Cancer*, 135(7), 1745-1750. <https://doi.org/10.1002/ijc.28795>
- Gallassi, R., Montagna, P., Morreale, A., Lorusso, S., Tinuper, P., Daidone, R., & Lugaresi, E. (1989). Neuropsychological, electroencephalogram and brain computed tomography findings in motor neuron disease. *European Neurology*, 29(2), 115-120. <https://doi.org/10.1159/000116391>
- Gallo, V., Vanacore, N., Bueno-de-Mesquita, H. B., Vermeulen, R., Brayne, C., Pearce, N., ... Vineis, P. (2016). Physical activity and risk of Amyotrophic Lateral Sclerosis in a prospective cohort study. *European Journal of Epidemiology*, 31(3), 255-266. <https://doi.org/10.1007/s10654-016-0119-9>
- Garzillo, E. M., Lamberti, M., Genovese, G., Pedata, P., Feola, D., Sannolo, N., ... Miraglia, N. (2014). Blood lead, manganese, and aluminum levels in a regional Italian cohort of ALS patients: does aluminum have an influence? *Journal of Occupational and Environmental Medicine*, 56(10), 1062-1066. <https://doi.org/10.1097/JOM.0000000000000266>
- Gazzaniga, M. S. (1989). Organization of the human brain. *Science (New York, N.Y.)*, 245(4921), 947-952. <https://doi.org/10.1126/science.2672334>

- Gazzaniga, M. S., & Ledoux, J. . (1978). *The Integrative Mind* (Plenum Press). New York.
- Gbyl, K., Rostrup, E., Raghava, J. M., Carlsen, J. F., Schmidt, L. S., Lindberg, U., ... Videbech, P. (2019). Cortical thickness following electroconvulsive therapy in patients with depression: a longitudinal MRI study. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, *140*(3), 205-216. <https://doi.org/10.1111/acps.13068>
- Geevasinga, N., Howells, J., Menon, P., van den Bos, M., Shibuya, K., Matamala, J. M., ... Vucic, S. (2019). Amyotrophic lateral sclerosis diagnostic index: Toward a personalized diagnosis of ALS. *Neurology*, *92*(6), e536-e547. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000006876>
- Gillingham, S. M., Yunusova, Y., Ganda, A., Rogaeva, E., Black, S. E., Stuss, D. T., & Zinman, L. (2017). Assessing cognitive functioning in ALS: A focus on frontal lobe processes. *Amyotrophic Lateral Sclerosis & Frontotemporal Degeneration*, *18*(3-4), 182-192. <https://doi.org/10.1080/21678421.2016.1248977>
- Golby, R., Poirier, B., Fabros, M., Cragg, J. J., Yousefi, M., & Cashman, N. (2016). Five-Year Incidence of Amyotrophic Lateral Sclerosis in British Columbia (2010-2015). *The Canadian Journal of Neurological Sciences. Le Journal Canadien Des Sciences Neurologiques*, *43*(6), 791-795. <https://doi.org/10.1017/cjn.2016.280>
- Govaarts, R., Beeldman, E., Kampelmacher, M. J., van Tol, M.-J., van den Berg, L. H., van der Kooi, A. J., ... Raaphorst, J. (2016). The frontotemporal syndrome of ALS is associated with poor survival. *Journal of Neurology*, *263*(12), 2476-2483. <https://doi.org/10.1007/s00415-016-8290-1>
- Grabe, H. J., Wittfeld, K., Hegenscheid, K., Hosten, N., Lotze, M., Janowitz, D., ... Freyberger, H. J. (2014). Alexithymia and brain gray matter volumes in a general population sample. *Human Brain Mapping*, *35*(12), 5932-5945. <https://doi.org/10.1002/hbm.22595>
- Grosskreutz, J., Kaufmann, J., Frädriich, J., Dengler, R., Heinze, H.-J., & Peschel, T. (2006). Widespread sensorimotor and frontal cortical atrophy in Amyotrophic Lateral Sclerosis. *BMC Neurology*, *6*, 17. <https://doi.org/10.1186/1471-2377-6-17>
- Gündel, H., López-Sala, A., Ceballos-Baumann, A. O., Deus, J., Cardoner, N., Marten-Mittag, B., ... Pujol, J. (2004). Alexithymia correlates with the size of the right anterior cingulate. *Psychosomatic Medicine*, *66*(1), 132-140. <https://doi.org/10.1097/01.psy.0000097348.45087.96>

- Hamidou, B., Couratier, P., Besançon, C., Nicol, M., Preux, P. M., & Marin, B. (2014). Epidemiological evidence that physical activity is not a risk factor for ALS. *European Journal of Epidemiology*, 29(7), 459-475. <https://doi.org/10.1007/s10654-014-9923-2>
- Heinzel, A., Minnerop, M., Schäfer, R., Müller, H.-W., Franz, M., & Hautzel, H. (2012). Alexithymia in healthy young men: a voxel-based morphometric study. *Journal of Affective Disorders*, 136(3), 1252-1256. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2011.06.012>
- Hervias, I., Beal, M. F., & Manfredi, G. (2006). Mitochondrial dysfunction and amyotrophic lateral sclerosis. *Muscle & Nerve*, 33(5), 598-608. <https://doi.org/10.1002/mus.20489>
- Honkalampi, K., Hintikka, J., Saarinen, P., Lehtonen, J., & Viinamäki, H. (2000). Is alexithymia a permanent feature in depressed patients? Results from a 6-month follow-up study. *Psychotherapy and Psychosomatics*, 69(6), 303-308. <https://doi.org/10.1159/000012412>
- Honkalampi, K., Hintikka, J., Tanskanen, A., Lehtonen, J., & Viinamäki, H. (2000). Depression is strongly associated with alexithymia in the general population. *Journal of Psychosomatic Research*, 48(1), 99-104. [https://doi.org/10.1016/s0022-3999\(99\)00083-5](https://doi.org/10.1016/s0022-3999(99)00083-5)
- Honkalampi, Kirsi, Koivumaa-Honkanen, H., Lehto, S. M., Hintikka, J., Haatainen, K., Rissanen, T., & Viinamäki, H. (2010). Is alexithymia a risk factor for major depression, personality disorder, or alcohol use disorders? A prospective population-based study. *Journal of Psychosomatic Research*, 68(3), 269-273. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychores.2009.05.010>
- Hoppe, K. D., & Bogen, J. E. (1977). Alexithymia in twelve commissurotomy patients. *Psychotherapy and Psychosomatics*, 28(1-4), 148-155. <https://doi.org/10.1159/000287057>
- Ihme, K., Dannlowski, U., Lichev, V., Stuhrmann, A., Grotegerd, D., Rosenberg, N., ... Suslow, T. (2013). Alexithymia is related to differences in gray matter volume: a voxel-based morphometry study. *Brain Research*, 1491, 60-67. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2012.10.044>
- Ikawa, M., Okazawa, H., Tsujikawa, T., Matsunaga, A., Yamamura, O., Mori, T., ... Yoneda, M. (2015). Increased oxidative stress is related to disease severity in the ALS motor cortex: A PET study. *Neurology*, 84(20), 2033-2039. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000001588>

- Jakobsson Larsson, B., Nordin, K., & Nygren, I. (2016). Coping with amyotrophic lateral sclerosis; from diagnosis and during disease progression. *Journal of the Neurological Sciences*, *361*, 235-242. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2015.12.042>
- Joseph, R. (1992). The limbic system: emotion, laterality, and unconscious mind. *Psychoanalytic Review*, *79*(3), 405-456.
- Julien, J. P., & Beaulieu, J. M. (2000). Cytoskeletal abnormalities in amyotrophic lateral sclerosis: beneficial or detrimental effects? *Journal of the Neurological Sciences*, *180*(1-2), 7-14. [https://doi.org/10.1016/s0022-510x\(00\)00422-6](https://doi.org/10.1016/s0022-510x(00)00422-6)
- Kano, M., & Fukudo, S. (2013). The alexithymic brain: the neural pathways linking alexithymia to physical disorders. *BioPsychoSocial Medicine*, *7*(1), 1. <https://doi.org/10.1186/1751-0759-7-1>
- Kasper, E., Schuster, C., Machts, J., Bittner, D., Vielhaber, S., Benecke, R., ... Prudlo, J. (2015). Dysexecutive functioning in ALS patients and its clinical implications. *Amyotrophic Lateral Sclerosis & Frontotemporal Degeneration*, *16*(3-4), 160-171. <https://doi.org/10.3109/21678421.2015.1026267>
- Kilani, M., Micallef, J., Soubrouillard, C., Rey-Lardiller, D., Dematteï, C., Dib, M., ... Blin, O. (2004). A longitudinal study of the evolution of cognitive function and affective state in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotrophic Lateral Sclerosis and Other Motor Neuron Disorders: Official Publication of the World Federation of Neurology, Research Group on Motor Neuron Diseases*, *5*(1), 46-54. <https://doi.org/10.1080/14660820310017560>
- Kojima, M. (2012). Alexithymia as a prognostic risk factor for health problems: a brief review of epidemiological studies. *BioPsychoSocial Medicine*, *6*(1), 21. <https://doi.org/10.1186/1751-0759-6-21>
- Krystal, H. (1988). On some roots of creativity. *The Psychiatric Clinics of North America*, *11*(3), 475-491.
- Kugel, H., Eichmann, M., Dannlowski, U., Ohrmann, P., Bauer, J., Arolt, V., ... Suslow, T. (2008). Alexithymic features and automatic amygdala reactivity to facial emotion. *Neuroscience Letters*, *435*(1), 40-44. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2008.02.005>
- Kwan, J. Y., Meoded, A., Danielian, L. E., Wu, T., & Floeter, M. K. (2012). Structural imaging differences and longitudinal changes in primary lateral sclerosis and

- amyotrophic lateral sclerosis. *NeuroImage. Clinical*, 2, 151-160.  
<https://doi.org/10.1016/j.nicl.2012.12.003>
- Kwong, L. K., Neumann, M., Sampathu, D. M., Lee, V. M.-Y., & Trojanowski, J. Q. (2007). TDP-43 proteinopathy: the neuropathology underlying major forms of sporadic and familial frontotemporal lobar degeneration and motor neuron disease. *Acta Neuropathologica*, 114(1), 63-70. <https://doi.org/10.1007/s00401-007-0226-5>
- Lane, R. D., Ahern, G. L., Schwartz, G. E., & Kaszniak, A. W. (1997). Is alexithymia the emotional equivalent of blindsight? *Biological Psychiatry*, 42(9), 834-844.  
[https://doi.org/10.1016/s0006-3223\(97\)00050-4](https://doi.org/10.1016/s0006-3223(97)00050-4)
- Lane, R. D., Reiman, E. M., Axelrod, B., Yun, L. S., Holmes, A., & Schwartz, G. E. (1998). Neural correlates of levels of emotional awareness. Evidence of an interaction between emotion and attention in the anterior cingulate cortex. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 10(4), 525-535.
- Lane, Richard D, Ahern, G. L., Schwartz, G. E., & Kaszniak, A. W. (1997). Is Alexithymia the Emotional Equivalent of Blindsight? *Biological Psychiatry*, 42(9), 834-844.  
[https://doi.org/10.1016/S0006-3223\(97\)00050-4](https://doi.org/10.1016/S0006-3223(97)00050-4)
- Larsen, J. K., Brand, N., Bermond, B., & Hijman, R. (2003). Cognitive and emotional characteristics of alexithymia: a review of neurobiological studies. *Journal of Psychosomatic Research*, 54(6), 533-541. [https://doi.org/10.1016/s0022-3999\(02\)00466-x](https://doi.org/10.1016/s0022-3999(02)00466-x)
- LeDoux, J. (1996). Emotional networks and motor control: a fearful view. *Progress in Brain Research*, 107, 437-446. [https://doi.org/10.1016/s0079-6123\(08\)61880-4](https://doi.org/10.1016/s0079-6123(08)61880-4)
- Lillo, P., Mioshi, E., Burrell, J. R., Kiernan, M. C., Hodges, J. R., & Hornberger, M. (2012). Grey and white matter changes across the amyotrophic lateral sclerosis-frontotemporal dementia continuum. *PloS One*, 7(8), e43993.  
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0043993>
- Lockwood, P. L., Ang, Y.-S., Husain, M., & Crockett, M. J. (2017). Individual differences in empathy are associated with apathy-motivation. *Scientific Reports*, 7(1), 17293.  
<https://doi.org/10.1038/s41598-017-17415-w>
- Logroscino, G., & Piccininni, M. (2019a). Amyotrophic Lateral Sclerosis Descriptive Epidemiology: The Origin of Geographic Difference. *Neuroepidemiology*, 52(1-2), 93-103. <https://doi.org/10.1159/000493386>

- Logroscino, G., & Piccininni, M. (2019b). Amyotrophic Lateral Sclerosis Descriptive Epidemiology: The Origin of Geographic Difference. *Neuroepidemiology*, *52*(1-2), 93-103. <https://doi.org/10.1159/000493386>
- Lomen-Hoerth, C., Murphy, J., Langmore, S., Kramer, J. H., Olney, R. K., & Miller, B. (2003). Are amyotrophic lateral sclerosis patients cognitively normal? *Neurology*, *60*(7), 1094-1097. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000055861.95202.8d>
- Ludolph, A. C., & Jesse, S. (2009). Evidence-based drug treatment in amyotrophic lateral sclerosis and upcoming clinical trials. *Therapeutic Advances in Neurological Disorders*, *2*(5), 319-326. <https://doi.org/10.1177/1756285609336399>
- Ludolph, A., Drory, V., Hardiman, O., Nakano, I., Ravits, J., Robberecht, W., ... WFN Research Group On ALS/MND. (2015). A revision of the El Escorial criteria - 2015. *Amyotrophic Lateral Sclerosis & Frontotemporal Degeneration*, *16*(5-6), 291-292. <https://doi.org/10.3109/21678421.2015.1049183>
- Lulé, D. E., Aho-Özhan, H. E. A., Vázquez, C., Weiland, U., Weishaupt, J. H., Otto, M., ... Ludolph, A. C. (2018). Story of the ALS-FTD continuum retold: rather two distinct entities. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2018-318800>
- Lulé, D., Kurt, A., Jürgens, R., Kassubek, J., Diekmann, V., Kraft, E., ... Anders, S. (2005). Emotional responding in amyotrophic lateral sclerosis. *Journal of Neurology*, *252*(12), 1517-1524. <https://doi.org/10.1007/s00415-005-0907-8>
- Lumley, M. A., Stettner, L., & Wehmer, F. (1996). How are alexithymia and physical illness linked? A review and critique of pathways. *Journal of Psychosomatic Research*, *41*(6), 505-518. [https://doi.org/10.1016/s0022-3999\(96\)00222-x](https://doi.org/10.1016/s0022-3999(96)00222-x)
- Luna, J., Logroscino, G., Couratier, P., & Marin, B. (2017). Current issues in ALS epidemiology: Variation of ALS occurrence between populations and physical activity as a risk factor. *Revue Neurologique*, *173*(5), 244-253. <https://doi.org/10.1016/j.neurol.2017.03.035>
- Lyras, L., Evans, P. J., Shaw, P. J., Ince, P. G., & Halliwell, B. (1996). Oxidative damage and motor neurone disease difficulties in the measurement of protein carbonyls in human brain tissue. *Free Radical Research*, *24*(5), 397-406. <https://doi.org/10.3109/10715769609088038>

- Manjaly, Z. R., Scott, K. M., Abhinav, K., Wijesekera, L., Ganesalingam, J., Goldstein, L. H., ... Al-Chalabi, A. (2010). The sex ratio in amyotrophic lateral sclerosis: A population based study. *Amyotrophic Lateral Sclerosis: Official Publication of the World Federation of Neurology Research Group on Motor Neuron Diseases*, *11*(5), 439-442. <https://doi.org/10.3109/17482961003610853>
- Marchesi, C., Brusamonti, E., & Maggini, C. (2000). Are alexithymia, depression, and anxiety distinct constructs in affective disorders? *Journal of Psychosomatic Research*, *49*(1), 43-49. [https://doi.org/10.1016/s0022-3999\(00\)00084-2](https://doi.org/10.1016/s0022-3999(00)00084-2)
- Marin, B., Logroscino, G., Boumédiène, F., Labrunie, A., Couratier, P., Babron, M.-C., ... Beghi, E. (2016). Clinical and demographic factors and outcome of amyotrophic lateral sclerosis in relation to population ancestral origin. *European Journal of Epidemiology*, *31*(3), 229-245. <https://doi.org/10.1007/s10654-015-0090-x>
- McIntosh, R. C., Ironson, G., Antoni, M., Kumar, M., Fletcher, M. A., & Schneiderman, N. (2014). Alexithymia is linked to neurocognitive, psychological, neuroendocrine, and immune dysfunction in persons living with HIV. *Brain, Behavior, and Immunity*, *36*, 165-175. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2013.10.024>
- Mehta, P., Kaye, W., Bryan, L., Larson, T., Copeland, T., Wu, J., ... Horton, K. (2016). Prevalence of Amyotrophic Lateral Sclerosis - United States, 2012-2013. *Morbidity and Mortality Weekly Report. Surveillance Summaries (Washington, D.C.: 2002)*, *65*(8), 1-12. <https://doi.org/10.15585/mmwr.ss6508a1>
- Menke, R. A. L., Gray, E., Lu, C.-H., Kuhle, J., Talbot, K., Malaspina, A., & Turner, M. R. (2015). CSF neurofilament light chain reflects corticospinal tract degeneration in ALS. *Annals of Clinical and Translational Neurology*, *2*(7), 748-755. <https://doi.org/10.1002/acn3.212>
- Menke, R. A. L., Körner, S., Filippini, N., Douaud, G., Knight, S., Talbot, K., & Turner, M. R. (2014). Widespread grey matter pathology dominates the longitudinal cerebral MRI and clinical landscape of amyotrophic lateral sclerosis. *Brain: A Journal of Neurology*, *137*(Pt 9), 2546-2555. <https://doi.org/10.1093/brain/awu162>
- Menke, R. a. L., Proudfoot, M., Talbot, K., & Turner, M. R. (2018). The two-year progression of structural and functional cerebral MRI in amyotrophic lateral sclerosis. *NeuroImage. Clinical*, *17*, 953-961. <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2017.12.025>

- Mezzapesa, D. M., Ceccarelli, A., Dicuonzo, F., Carella, A., De Caro, M. F., Lopez, M., ... Simone, I. L. (2007). Whole-brain and regional brain atrophy in amyotrophic lateral sclerosis. *AJNR. American Journal of Neuroradiology*, 28(2), 255-259.
- Mezzapesa, Domenico Maria, D'Errico, E., Tortelli, R., Distaso, E., Cortese, R., Tursi, M., ... Simone, I. L. (2013). Cortical thinning and clinical heterogeneity in amyotrophic lateral sclerosis. *PloS One*, 8(11), e80748.  
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0080748>
- Mioshi, E., Lillo, P., Yew, B., Hsieh, S., Savage, S., Hodges, J. R., ... Hornberger, M. (2013). Cortical atrophy in ALS is critically associated with neuropsychiatric and cognitive changes. *Neurology*, 80(12), 1117-1123.  
<https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e31828869da>
- Mitsumoto, H., Santella, R. M., Liu, X., Bogdanov, M., Zipprich, J., Wu, H.-C., ... Factor-Litvak, P. (2008). Oxidative stress biomarkers in sporadic ALS. *Amyotrophic Lateral Sclerosis: Official Publication of the World Federation of Neurology Research Group on Motor Neuron Diseases*, 9(3), 177-183.  
<https://doi.org/10.1080/17482960801933942>
- Montuschi, A., Iazzolino, B., Calvo, A., Moglia, C., Lopiano, L., Restagno, G., ... Chiò, A. (2015). Cognitive correlates in amyotrophic lateral sclerosis: a population-based study in Italy. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 86(2), 168-173.  
<https://doi.org/10.1136/jnnp-2013-307223>
- Murphy, J., Factor-Litvak, P., Goetz, R., Lomen-Hoerth, C., Nagy, P. L., Hupf, J., ... ALS COSMOS. (2016). Cognitive-behavioral screening reveals prevalent impairment in a large multicenter ALS cohort. *Neurology*, 86(9), 813-820.  
<https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000002305>
- Nakken, O., Lindstrøm, J. C., Tysnes, O.-B., & Holmøy, T. (2016). Mortality trends of amyotrophic lateral sclerosis in Norway 1951-2014: an age-period-cohort study. *Journal of Neurology*, 263(12), 2378-2385. <https://doi.org/10.1007/s00415-016-8273-2>
- Nemiah, J. C., & Sifneos, P. E. (1970). Psychosomatic illness: a problem in communication. *Psychotherapy and Psychosomatics*, 18(1), 154-160.  
<https://doi.org/10.1159/000286074>

- Nishihira, Y., Tan, C.-F., Onodera, O., Toyoshima, Y., Yamada, M., Morita, T., ... Takahashi, H. (2008). Sporadic amyotrophic lateral sclerosis: two pathological patterns shown by analysis of distribution of TDP-43-immunoreactive neuronal and glial cytoplasmic inclusions. *Acta Neuropathologica*, *116*(2), 169-182. <https://doi.org/10.1007/s00401-008-0385-z>
- Nowicka, N., Juranek, J., Juranek, J. K., & Wojtkiewicz, J. (2019). Risk Factors and Emerging Therapies in Amyotrophic Lateral Sclerosis. *International Journal of Molecular Sciences*, *20*(11). <https://doi.org/10.3390/ijms20112616>
- Oeckl, P., Jardel, C., Salachas, F., Lamari, F., Andersen, P. M., Bowser, R., ... Otto, M. (2016). Multicenter validation of CSF neurofilaments as diagnostic biomarkers for ALS. *Amyotrophic Lateral Sclerosis & Frontotemporal Degeneration*, *17*(5-6), 404-413. <https://doi.org/10.3109/21678421.2016.1167913>
- Paradiso, S., Vaidya, J. G., McCormick, L. M., Jones, A., & Robinson, R. G. (2008). Aging and alexithymia: association with reduced right rostral cingulate volume. *The American Journal of Geriatric Psychiatry: Official Journal of the American Association for Geriatric Psychiatry*, *16*(9), 760-769. <https://doi.org/10.1097/JGP.0b013e31817e73b0>
- Pasinelli, P., & Brown, R. H. (2006). Molecular biology of amyotrophic lateral sclerosis: insights from genetics. *Nature Reviews. Neuroscience*, *7*(9), 710-723. <https://doi.org/10.1038/nrn1971>
- Pedrosa Gil, F., Ridout, N., Kessler, H., Neuffer, M., Schoechlin, C., Traue, H. C., & Nickel, M. (2009). Facial emotion recognition and alexithymia in adults with somatoform disorders. *Depression and Anxiety*, *26*(1), E26-33. <https://doi.org/10.1002/da.20456>
- Pehrs, C., Zaki, J., Schlochtermeyer, L. H., Jacobs, A. M., Kuchinke, L., & Koelsch, S. (2017). The Temporal Pole Top-Down Modulates the Ventral Visual Stream During Social Cognition. *Cerebral Cortex (New York, N.Y.: 1991)*, *27*(1), 777-792. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhv226>
- Phukan, J., Elamin, M., Bede, P., Jordan, N., Gallagher, L., Byrne, S., ... Hardiman, O. (2012). The syndrome of cognitive impairment in amyotrophic lateral sclerosis: a population-based study. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, *83*(1), 102-108. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2011-300188>

- Pisa, F. E., Logroscino, G., Giacomelli Battiston, P., & Barbone, F. (2016). Hospitalizations due to respiratory failure in patients with Amyotrophic Lateral Sclerosis and their impact on survival: a population-based cohort study. *BMC Pulmonary Medicine*, *16*(1), 136. <https://doi.org/10.1186/s12890-016-0297-y>
- Poletti, B., Solca, F., Carelli, L., Faini, A., Madotto, F., Lafronza, A., ... Silani, V. (2018). Cognitive-behavioral longitudinal assessment in ALS: the Italian Edinburgh Cognitive and Behavioral ALS screen (ECAS). *Amyotrophic Lateral Sclerosis & Frontotemporal Degeneration*, *19*(5-6), 387-395. <https://doi.org/10.1080/21678421.2018.1473443>
- Poloni, M., Mascherpa, C., Faggi, L., Rognone, F., & Gozzoli, L. (1982). Cerebral atrophy in motor neuron disease evaluated by computed tomography. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, *45*(12), 1102-1105. <https://doi.org/10.1136/jnnp.45.12.1102>
- Prell, T., Witte, O. W., Gunkel, A., & Grosskreutz, J. (2019). Cognitive deficits have only limited influence on health-related quality of life in amyotrophic lateral sclerosis. *Aging & Mental Health*, 1-5. <https://doi.org/10.1080/13607863.2019.1642296>
- Rabinovici, G. D., & Miller, B. L. (2010). Frontotemporal lobar degeneration: epidemiology, pathophysiology, diagnosis and management. *CNS Drugs*, *24*(5), 375-398. <https://doi.org/10.2165/11533100-000000000-00000>
- Rabkin, J. G., Wagner, G. J., & Del Bene, M. (2000). Resilience and distress among amyotrophic lateral sclerosis patients and caregivers. *Psychosomatic Medicine*, *62*(2), 271-279.
- Rabkin, J., Goetz, R., Murphy, J. M., Factor-Litvak, P., Mitsumoto, H., & ALS COSMOS Study Group. (2016). Cognitive impairment, behavioral impairment, depression, and wish to die in an ALS cohort. *Neurology*, *87*(13), 1320-1328. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000003035>
- Rajagopalan, V., & Pioro, E. P. (2014). Distinct patterns of cortical atrophy in ALS patients with or without dementia: an MRI VBM study. *Amyotrophic Lateral Sclerosis & Frontotemporal Degeneration*, *15*(3-4), 216-225. <https://doi.org/10.3109/21678421.2014.880179>
- Rascovsky, K., Hodges, J. R., Knopman, D., Mendez, M. F., Kramer, J. H., Neuhaus, J., ... Miller, B. L. (2011). Sensitivity of revised diagnostic criteria for the behavioural

- variant of frontotemporal dementia. *Brain: A Journal of Neurology*, 134(Pt 9), 2456-2477. <https://doi.org/10.1093/brain/awr179>
- Reaume, A. G., Elliott, J. L., Hoffman, E. K., Kowall, N. W., Ferrante, R. J., Siwek, D. F., ... Snider, W. D. (1996). Motor neurons in Cu/Zn superoxide dismutase-deficient mice develop normally but exhibit enhanced cell death after axonal injury. *Nature Genetics*, 13(1), 43-47. <https://doi.org/10.1038/ng0596-43>
- Robinson, K. M., Lacey, S. C., Grugan, P., Glosser, G., Grossman, M., & McCluskey, L. F. (2006). Cognitive functioning in sporadic amyotrophic lateral sclerosis: a six month longitudinal study. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 77(5), 668-670. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2005.073403>
- Rolls, E. T. (1992). Neurophysiological mechanisms underlying face processing within and beyond the temporal cortical visual areas. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London. Series B, Biological Sciences*, 335(1273), 11-20; discussion 20-21. <https://doi.org/10.1098/rstb.1992.0002>
- Rooney, J., Byrne, S., Heverin, M., Tobin, K., Dick, A., Donaghy, C., & Hardiman, O. (2015). A multidisciplinary clinic approach improves survival in ALS: a comparative study of ALS in Ireland and Northern Ireland. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 86(5), 496-501. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2014-309601>
- Rosen, D. R., Siddique, T., Patterson, D., Figlewicz, D. A., Sapp, P., Hentati, A., ... Deng, H. X. (1993). Mutations in Cu/Zn superoxide dismutase gene are associated with familial amyotrophic lateral sclerosis. *Nature*, 362(6415), 59-62. <https://doi.org/10.1038/362059a0>
- Rothstein, J. D., Martin, L. J., & Kuncl, R. W. (1992). Decreased glutamate transport by the brain and spinal cord in amyotrophic lateral sclerosis. *The New England Journal of Medicine*, 326(22), 1464-1468. <https://doi.org/10.1056/NEJM199205283262204>
- Rouleau, G. A., Clark, A. W., Rooke, K., Pramatarova, A., Krizus, A., Suchowersky, O., ... Figlewicz, D. (1996). SOD1 mutation is associated with accumulation of neurofilaments in amyotrophic lateral sclerosis. *Annals of Neurology*, 39(1), 128-131. <https://doi.org/10.1002/ana.410390119>
- Roy-Bellina, S., Brunel, H., Almohsen, C., Gely-Nargeot, M. ., Carton, S., & Camu, W. (2008). Alexithymia in amyotrophic lateral sclerosis. A neuropsychological approach. *Journal of Neurology*, 255(2), 51.

- Salminen, J. K., Saarijärvi, S., Aärelä, E., Toikka, T., & Kauhanen, J. (1999). Prevalence of alexithymia and its association with sociodemographic variables in the general population of Finland. *Journal of Psychosomatic Research*, *46*(1), 75-82.  
[https://doi.org/10.1016/s0022-3999\(98\)00053-1](https://doi.org/10.1016/s0022-3999(98)00053-1)
- Santorelli, G. D., & Ready, R. E. (2015). Alexithymia and Executive Function in Younger and Older Adults. *The Clinical Neuropsychologist*, *29*(7), 938-955.  
<https://doi.org/10.1080/13854046.2015.1123296>
- Sargsyan, S. A., Monk, P. N., & Shaw, P. J. (2005). Microglia as potential contributors to motor neuron injury in amyotrophic lateral sclerosis. *Glia*, *51*(4), 241-253.  
<https://doi.org/10.1002/glia.20210>
- Scarmeas, N., Shih, T., Stern, Y., Ottman, R., & Rowland, L. P. (2002). Premorbid weight, body mass, and varsity athletics in ALS. *Neurology*, *59*(5), 773-775.  
<https://doi.org/10.1212/wnl.59.5.773>
- Schnell, K., Bluschke, S., Konradt, B., & Walter, H. (2011). Functional relations of empathy and mentalizing: an fMRI study on the neural basis of cognitive empathy. *NeuroImage*, *54*(2), 1743-1754. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2010.08.024>
- Schubert, S., Leyton, C. E., Hodges, J. R., & Piguet, O. (2016). Longitudinal Memory Profiles in Behavioral-Variant Frontotemporal Dementia and Alzheimer's Disease. *Journal of Alzheimer's Disease: JAD*, *51*(3), 775-782. <https://doi.org/10.3233/JAD-150802>
- Schuster, C., Kasper, E., Dyrba, M., Machts, J., Bittner, D., Kaufmann, J., ... Prudlo, J. (2014). Cortical thinning and its relation to cognition in amyotrophic lateral sclerosis. *Neurobiology of Aging*, *35*(1), 240-246.  
<https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2013.07.020>
- Schuster, C., Kasper, E., Machts, J., Bittner, D., Kaufmann, J., Benecke, R., ... Prudlo, J. (2014). Longitudinal course of cortical thickness decline in amyotrophic lateral sclerosis. *Journal of Neurology*, *261*(10), 1871-1880. <https://doi.org/10.1007/s00415-014-7426-4>
- Scialò, C., Novi, G., Bandettini di Poggio, M., Canosa, A., Sormani, M. P., Mandich, P., ... Caponnetto, C. (2016). Clinical epidemiology of amyotrophic lateral sclerosis in Liguria, Italy: An update of LIGALS register. *Amyotrophic Lateral Sclerosis & Frontotemporal Degeneration*, *17*(7-8), 535-542.  
<https://doi.org/10.1080/21678421.2016.1197942>

- Senda, J., Kato, S., Kaga, T., Ito, M., Atsuta, N., Nakamura, T., ... Sobue, G. (2011). Progressive and widespread brain damage in ALS: MRI voxel-based morphometry and diffusion tensor imaging study. *Amyotrophic Lateral Sclerosis: Official Publication of the World Federation of Neurology Research Group on Motor Neuron Diseases*, 12(1), 59-69. <https://doi.org/10.3109/17482968.2010.517850>
- Sharma, R., Hicks, S., Berna, C. M., Kennard, C., Talbot, K., & Turner, M. R. (2011). Oculomotor dysfunction in amyotrophic lateral sclerosis: a comprehensive review. *Archives of Neurology*, 68(7), 857-861. <https://doi.org/10.1001/archneurol.2011.130>
- Siciliano, M., Trojano, L., Trojsi, F., Monsurrò, M. R., Tedeschi, G., & Santangelo, G. (2019). Assessing anxiety and its correlates in amyotrophic lateral sclerosis: The state-trait anxiety inventory. *Muscle & Nerve*, 60(1), 47-55. <https://doi.org/10.1002/mus.26475>
- Sifneos, P. E. (1973). The prevalence of « alexithymic » characteristics in psychosomatic patients. *Psychotherapy and Psychosomatics*, 22(2), 255-262. <https://doi.org/10.1159/000286529>
- Smith, R., & Lane, R. D. (2015). The neural basis of one's own conscious and unconscious emotional states. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 57, 1-29. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2015.08.003>
- Smits, L. L., van Harten, A. C., Pijnenburg, Y. a. L., Koedam, E. L. G. E., Bouwman, F. H., Sijm, A. M., ... van der Flier, W. M. (2015). Trajectories of cognitive decline in different types of dementia. *Psychological Medicine*, 45(5), 1051-1059. <https://doi.org/10.1017/S0033291714002153>
- Spreux-Varoquaux, O., Bensimon, G., Lacomblez, L., Salachas, F., Pradat, P. F., Le Forestier, N., ... Meininger, V. (2002). Glutamate levels in cerebrospinal fluid in amyotrophic lateral sclerosis: a reappraisal using a new HPLC method with coulometric detection in a large cohort of patients. *Journal of the Neurological Sciences*, 193(2), 73-78. [https://doi.org/10.1016/s0022-510x\(01\)00661-x](https://doi.org/10.1016/s0022-510x(01)00661-x)
- Stojkovic, T., Stefanova, E., Pekmezovic, T., Peric, S., & Stevic, Z. (2016). Executive dysfunction and survival in patients with amyotrophic lateral sclerosis: Preliminary report from a Serbian centre for motor neuron disease. *Amyotrophic Lateral Sclerosis & Frontotemporal Degeneration*, 17(7-8), 543-547. <https://doi.org/10.1080/21678421.2016.1211148>

- Strong, M. J., Abrahams, S., Goldstein, L. H., Woolley, S., McLaughlin, P., Snowden, J., ... Turner, M. R. (2017). Amyotrophic lateral sclerosis - frontotemporal spectrum disorder (ALS-FTSD): Revised diagnostic criteria. *Amyotrophic Lateral Sclerosis & Frontotemporal Degeneration*, *18*(3-4), 153-174.  
<https://doi.org/10.1080/21678421.2016.1267768>
- Strong, M. J., Grace, G. M., Freedman, M., Lomen-Hoerth, C., Woolley, S., Goldstein, L. H., ... Figlewicz, D. (2009). Consensus criteria for the diagnosis of frontotemporal cognitive and behavioural syndromes in amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotrophic Lateral Sclerosis: Official Publication of the World Federation of Neurology Research Group on Motor Neuron Diseases*, *10*(3), 131-146.
- Sturm, V. E., & Levenson, R. W. (2011). Alexithymia in neurodegenerative disease. *Neurocase*, *17*(3), 242-250. <https://doi.org/10.1080/13554794.2010.532503>
- Stuss, D. T., Gow, C. A., & Hetherington, C. R. (1992). « No longer Gage »: frontal lobe dysfunction and emotional changes. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, *60*(3), 349-359. <https://doi.org/10.1037//0022-006x.60.3.349>
- Su, F.-C., Goutman, S. A., Chernyak, S., Mukherjee, B., Callaghan, B. C., Batterman, S., & Feldman, E. L. (2016). Association of Environmental Toxins With Amyotrophic Lateral Sclerosis. *JAMA Neurology*, *73*(7), 803-811.  
<https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2016.0594>
- Suh, J. S., Minuzzi, L., Cudney, L. E., Maich, W., Eltayebani, M., Soares, C. N., & Frey, B. N. (2019). Cerebral cortical thickness after treatment with desvenlafaxine succinate in major depressive disorder. *Neuroreport*, *30*(5), 378-382.  
<https://doi.org/10.1097/WNR.0000000000001211>
- Sutedja, N. A., Fischer, K., Veldink, J. H., van der Heijden, G. J. M. G., Kromhout, H., Heederik, D., ... van den Berg, L. H. (2009). What we truly know about occupation as a risk factor for ALS: a critical and systematic review. *Amyotrophic Lateral Sclerosis: Official Publication of the World Federation of Neurology Research Group on Motor Neuron Diseases*, *10*(5-6), 295-301. <https://doi.org/10.3109/17482960802430799>
- Talbott, E. O., Malek, A. M., & Lacomis, D. (2016). The epidemiology of amyotrophic lateral sclerosis. *Handbook of Clinical Neurology*, *138*, 225-238.  
<https://doi.org/10.1016/B978-0-12-802973-2.00013-6>

- Taylor, G. J., Ryan, D., & Bagby, R. M. (1985). Toward the development of a new self-report alexithymia scale. *Psychotherapy and Psychosomatics*, *44*(4), 191-199.  
<https://doi.org/10.1159/000287912>
- Taylor, J. P., Brown, R. H., & Cleveland, D. W. (2016). Decoding ALS: from genes to mechanism. *Nature*, *539*(7628), 197-206. <https://doi.org/10.1038/nature20413>
- Thorns, J., Jansma, H., Peschel, T., Grosskreutz, J., Mohammadi, B., Dengler, R., & Münte, T. F. (2013). Extent of cortical involvement in amyotrophic lateral sclerosis--an analysis based on cortical thickness. *BMC Neurology*, *13*, 148.  
<https://doi.org/10.1186/1471-2377-13-148>
- Traynor, B. J., Codd, M. B., Corr, B., Forde, C., Frost, E., & Hardiman, O. (1999). Incidence and prevalence of ALS in Ireland, 1995-1997: a population-based study. *Neurology*, *52*(3), 504-509. <https://doi.org/10.1212/wnl.52.3.504>
- Trojisi, F., Di Nardo, F., Santangelo, G., Siciliano, M., Femiano, C., Passaniti, C., ... Tedeschi, G. (2017). Resting state fMRI correlates of Theory of Mind impairment in amyotrophic lateral sclerosis. *Cortex; a Journal Devoted to the Study of the Nervous System and Behavior*, *97*, 1-16. <https://doi.org/10.1016/j.cortex.2017.09.016>
- Trojisi, F., Siciliano, M., Russo, A., Passaniti, C., Femiano, C., Ferrantino, T., ... Santangelo, G. (2016). Theory of Mind and Its Neuropsychological and Quality of Life Correlates in the Early Stages of Amyotrophic Lateral Sclerosis. *Frontiers in Psychology*, *7*, 1934. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2016.01934>
- Valdespino, A., Antezana, L., Ghane, M., & Richey, J. A. (2017). Alexithymia as a Transdiagnostic Precursor to Empathy Abnormalities: The Functional Role of the Insula. *Frontiers in Psychology*, *8*, 2234. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2017.02234>
- van der Hulst, E.-J., Bak, T. H., & Abrahams, S. (2015). Impaired affective and cognitive theory of mind and behavioural change in amyotrophic lateral sclerosis. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, *86*(11), 1208-1215.  
<https://doi.org/10.1136/jnnp-2014-309290>
- Verstraete, E., Veldink, J. H., Hendrikse, J., Schelhaas, H. J., van den Heuvel, M. P., & van den Berg, L. H. (2012). Structural MRI reveals cortical thinning in amyotrophic lateral sclerosis. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, *83*(4), 383-388.  
<https://doi.org/10.1136/jnnp-2011-300909>

- Vinceti, M., Violi, F., Tzatzarakis, M., Mandrioli, J., Malagoli, C., Hatch, E. E., ... Tsatsakis, A. (2017). Pesticides, polychlorinated biphenyls and polycyclic aromatic hydrocarbons in cerebrospinal fluid of amyotrophic lateral sclerosis patients: a case-control study. *Environmental Research*, *155*, 261-267.  
<https://doi.org/10.1016/j.envres.2017.02.025>
- Walhout, R., Westeneng, H.-J., Verstraete, E., Hendrikse, J., Veldink, J. H., van den Heuvel, M. P., & van den Berg, L. H. (2015). Cortical thickness in ALS: towards a marker for upper motor neuron involvement. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, *86*(3), 288-294. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2013-306839>
- Wang, M.-D., Little, J., Gomes, J., Cashman, N. R., & Krewski, D. (2017). Identification of risk factors associated with onset and progression of amyotrophic lateral sclerosis using systematic review and meta-analysis. *Neurotoxicology*, *61*, 101-130.  
<https://doi.org/10.1016/j.neuro.2016.06.015>
- Wei, Q., Chen, X., Cao, B., Ou, R., Zhao, B., Wu, Y., & Shang, H. (2016). Associations between neuropsychiatric symptoms and cognition in Chinese patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotrophic Lateral Sclerosis & Frontotemporal Degeneration*, *17*(5-6), 358-365. <https://doi.org/10.3109/21678421.2016.1154574>
- Wei, Q., Zheng, Z., Guo, X., Ou, R., Chen, X., Huang, R., ... Shang, H. (2016). Association between depression and survival in Chinese amyotrophic lateral sclerosis patients. *Neurological Sciences: Official Journal of the Italian Neurological Society and of the Italian Society of Clinical Neurophysiology*, *37*(4), 557-563.  
<https://doi.org/10.1007/s10072-015-2472-y>
- Whitwell, J. L. (2009). Voxel-based morphometry: an automated technique for assessing structural changes in the brain. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, *29*(31), 9661-9664.  
<https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2160-09.2009>
- Wijesekera, L. C., Mathers, S., Talman, P., Galtrey, C., Parkinson, M. H., Ganesalingam, J., ... Leigh, P. N. (2009). Natural history and clinical features of the flail arm and flail leg ALS variants. *Neurology*, *72*(12), 1087-1094.  
<https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000345041.83406.a2>
- Wolf, J., Safer, A., Wöhrle, J. C., Palm, F., Nix, W. A., Maschke, M., & Grau, A. J. (2017). [Causes of death in amyotrophic lateral sclerosis : Results from the Rhineland-

Palatinate ALS registry]. *Der Nervenarzt*, 88(8), 911-918.

<https://doi.org/10.1007/s00115-017-0293-3>

Wright, I. C., McGuire, P. K., Poline, J. B., Traverso, J. M., Murray, R. M., Frith, C. D., ...

Friston, K. J. (1995). A voxel-based method for the statistical analysis of gray and white matter density applied to schizophrenia. *NeuroImage*, 2(4), 244-252.

<https://doi.org/10.1006/nimg.1995.1032>

Zhou, H., Chen, G., Chen, C., Yu, Y., & Xu, Z. (2012). Association between extremely low-frequency electromagnetic fields occupations and amyotrophic lateral sclerosis: a meta-analysis. *PLoS One*, 7(11), e48354. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0048354>

Zimmerman, E. K., Eslinger, P. J., Simmons, Z., & Barrett, A. M. (2007). Emotional perception deficits in amyotrophic lateral sclerosis. *Cognitive and Behavioral Neurology: Official Journal of the Society for Behavioral and Cognitive Neurology*, 20(2), 79-82. <https://doi.org/10.1097/WNN.0b013e31804c700b>

Zou, Z.-Y., Zhou, Z.-R., Che, C.-H., Liu, C.-Y., He, R.-L., & Huang, H.-P. (2017). Genetic epidemiology of amyotrophic lateral sclerosis: a systematic review and meta-analysis.

*Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 88(7), 540-549.

<https://doi.org/10.1136/jnnp-2016-315018>



---

**Titre : Manifestations extra-motrices dans la sclérose latérale amyotrophique : Quelles atteintes cliniques et cérébrales et quelle évolution avec le temps ?**

**Résumé :** La sclérose latérale amyotrophique (SLA) est une maladie neuro-dégénérative avec des manifestations motrices et extra motrices. Si les manifestations extra-motrices sont bien reconnues, des questions demeurent autour de leurs devenir au cours de la maladie. Par ailleurs, l'évaluation de l'état psychologique des patients étonne, par le fait que ces sujets présentent que peu fréquemment des troubles psychiatriques, et pose la question d'une spécificité liée à la maladie. Les atteintes anatomiques de la substance grise (SG) dans la SLA sont bien décrites, mais leur évolution ainsi que les liens entre ces atteintes et les signes cliniques le sont moins. A travers deux études originales, nous nous sommes attachés à décrire le profil des atteintes extra-motrices et l'état psychologique ainsi que leur évolution avec le temps chez un groupe de patients en recherchant les liens entre les manifestations cognitives, émotionnelles et psychologiques. Nous nous sommes intéressés à rechercher les modifications de SG induite par la maladie ainsi que l'évolution de ces atteintes. Enfin, nous avons recherché des corrélations potentielles entre les changements extra-moteurs et le volume de SG et l'épaisseur corticale (EC). Alors qu'au moment du diagnostic, des altérations aux fonctions exécutives étaient présentes chez près de 40% des patients, lors du suivi on ne relevait pas de dégradation de ces fonctions hormis pour les capacités d'inhibition. Les patients présentent aussi une altération dans la théorie de l'esprit affective et dans la reconnaissance de leurs propres émotions, ce qui semble les protéger contre une réaction affective pathologique. La réduction de l'EC à l'état de base concerne les régions motrices et extra-motrices avec un déclin avec le temps. Les modifications de la SG sous tendent les atteintes extra-motrices.

---

**Title: Extra-motor manifestations in amyotrophic lateral sclerosis: Which clinical manifestations and cerebral lesions and which change over time?**

**Abstract:** Amyotrophic lateral sclerosis (ALS) is a neurodegenerative disease with motor and non-motor manifestations. If non-motor manifestations are well recognized, questions remain around their evolution during the illness. The assessment of patients' psychological state is surprising in that subjects present infrequently psychiatric disorders, which raises the question of specificity related to the disease. Anatomical lesions of the gray matter (GM) in ALS are well described, but their evolution as well as the links between these disorders and the clinical signs are less known. Through two original studies, we have focused on describing the profile of the extra-motor signs and the psychological state as well as their evolution in a group of patients. We searched for the links between cognitive, emotional and psychological manifestations. We were interested in looking for changes of GM as well as the evolution of those. Finally, we looked for potential correlations between extra-motor changes and GM volume and cortical thickness (CTH). While at diagnosis, alterations to executive functions were present in nearly 40% of patients, at follow-up there was no degradation of these functions except for the inhibition capabilities. Patients also exhibit alterations in affective theory of mind and recognition of their own emotions, which seem to protect them from a pathological affective reaction. Reduction of CTH at baseline concerns motor and extra-motor cerebral regions with decline overtime. Extra-motor disorders appear to be subtended by those of specific brain regions.

**Mots clés:** Sclérose latérale amyotrophique ; Atteinte extra-motrice ; Epaisseur corticale ; Etat psychologique ; Longitudinale

**Discipline :** Psychologie

**Laboratoire :** Normandie-Univ, UNICAEN, EPHE, INSERM, U1077, CHU de Caen, France.