

М.Р. Нодель

Кафедра нервных болезней и нейрохирургии ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России, Москва, Россия  
119021, Москва, Россоломо ул., 11

## Апатия при болезни Паркинсона

Апатия у пациентов с болезнью Паркинсона (БП) является одним из наименее изученных проявлений широкого спектра нервно-психических нарушений (НПН). Частота апатии при БП, по данным разных исследователей, составляет 17–80%. В качестве ведущих патофизиологических факторов апатии рассматриваются структурные и нейрохимические изменения, связанные с БП. Обсуждаются возможные общие патофизиологические механизмы апатии и гипокинезии, депрессии, управляющих (лобных) когнитивных функций, нарушений сна при БП. Основой патофизиологической общности апатии, гипокинезии, управляющих функций являются, вероятно, двусторонние нарушения функциональных связей стриатума и дорзолатеральных, медиальных отделов префронтальной коры. Сочетание апатии и депрессии при БП может быть обусловлено дисфункцией структур лимбической системы и медиоорбитальной префронтальной коры, ответственных за мотивационно обусловленное поведение. Вариабельность взаимоотношений апатии с гипокинезией, депрессией, когнитивными нарушениями, нарушениями сна на различных стадиях БП может быть связана с феноменологической неоднородностью апатии.

Апатия ухудшает качество жизни, вносит значимый вклад в нарушения как бытовой, так и социальной адаптации пациентов с БП. Перспективно изучение возможности коррекции апатии с помощью дофаминергической терапии. На фоне назначения 20 пациентам с БП (средняя стадия по Хен–Яру – 2,5) прамипексола (1,5–3,0 мг/сут) с целью коррекции двигательных нарушений через 4–6 нед терапии была отмечена статистически значимая положительная динамика апатии по суммарной оценке шкалы апатии S.E. Starkstein (AS). В результате исследования статистически значимой корреляции динамики суммарного показателя апатии с динамикой двигательных симптомов БП по унифицированной рейтинговой шкале оценки БП («Двигательные функции») выявлено не было, что, полагаем, свидетельствует о самостоятельном эффекте терапии прамипексолом в отношении мотивационных расстройств.

**Ключевые слова:** болезнь Паркинсона; апатия; патофизиология; дофаминергическая терапия; прамипексол.

**Контакты:** Марина Романовна Нодель; [nodell\\_m@yahoo.com](mailto:nodell_m@yahoo.com)

**Для ссылки:** Нодель МР. Апатия при болезни Паркинсона. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2014;(1):80–84.

### *Apathy in Parkinson's disease patients*

*Nodel M.R.*

*Department of Nervous Diseases and Neurosurgery, Sechenov First Moscow State Medical University, the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia  
Rossolimo Str., 11, Moscow, 119021, Russia*

*Apathy in Parkinson's disease (PD) patients is one of the least studied manifestations of a broad range of neuropsychic disorders. According to numerous researchers, the rate of apathy in PD patients is 17–80%. The structural and neurochemical changes associated with PD have been considered to be the leading pathophysiological factors of apathy. The possible general pathophysiological mechanisms are discussed for apathy and hypokinesia, depression, executive (frontal) cognitive functions, and sleep disorders in PD patients. The pathophysiological commonality of apathy, hypokinesia, and executive functions is probably based on bilateral disorders of functional links of the striatum and dorsolateral, medial parts of the prefrontal cortex. A combination of apathy and depression in PD patients may be due to dysfunction of the structures of the limbic system and medial orbital prefrontal cortex, which are responsible for the motivationally driven behavior.*

*Variability of relationships of apathy with hypokinesia, depression, cognitive impairments, sleep disorders at different stages of PD may be associated with the phenomenological heterogeneity of apathy.*

*Apathy reduces quality of life, makes a significant contribution to disturbances of both everyday and social adaptation of PD patients. A study of the possibility for apathy correction using dopaminergic therapy is rather promising. Twenty patients with PD (the middle stage according to the Hoehn and Yahr scale, 2.5) received pramipexole (1.5–3.0 mg/day) to correct motor disorders. A statistically significant positive trend in the time course of apathy, according to the overall assessment by the Starkstein apathy scale (AS), was noted after 4–6 weeks of the therapy. Based on the results, no statistically significant correlation was observed between the dynamics of the overall apathy score and the dynamics of motor symptoms of PD on the unified rating scale for PD assessment («Motor functions»). We believe that this fact demonstrates the independent effect of pramipexole therapy against motivational disorders.*

**Keywords:** Parkinson's disease; apathy; pathophysiology; dopaminergic therapy; pramipexole.

**Contacts:** Marina R. Nodel; [nodell\\_m@yahoo.com](mailto:nodell_m@yahoo.com)

**Reference:** Nodel MR. Apathy in Parkinson's disease patients. Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2014;(1):80–84.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2014-1-80-84>

Одно из ведущих направлений исследований при болезни Паркинсона (БП) — уточнение факторов, ухудшающих качество жизни пациентов. Перспективной задачей является разработка индивидуализированной терапии с учетом ведущих дезадаптирующих проявлений заболевания. В связи с этим активно изучаются нервно-психические нарушения (НПН) — эмоциональные, когнитивные, поведенческие расстройства, утомляемость, нарушения сна и бодрствования. Интерес к проблеме НПН обусловлен их высокой частотой при БП, а также значимым негативным влиянием на качество жизни как пациентов, так и их близких [1–5].

С высокой коморбидностью отдельных клинических проявлений НПН при БП связаны возможные трудности диагностики, оценки феноменологии ряда расстройств [6]. К наименее изученным аспектам НПН при БП относится апатия. Апатия (от греческого *apatheia* — бесстрашие) — одно из основных понятий этики философов-стоиков, состоящее в стремлении к полному освобождению души от всех страстей. В клиническом контексте апатия рассматривается как нарушение мотиваций и характеризуется ограничением целенаправленного поведения, когнитивной активности, уплощенностью эмоциональных реакций, сужением круга интересов [7]. Апатия наблюдается в клинической картине цереброваскулярных расстройств, ряда нейродегенеративных заболеваний — болезни Альцгеймера (БА), деменции с тельцами Леви, фронто-темпоральной деменции, прогрессирующего надъядерного паралича, болезни Гентингтона.

Диагностические критерии апатии, используемые в неврологической практике, были предложены R.S. Marin и соавт. [8] и впоследствии модифицированы S.E. Starkstein и соавт. [9]. В 2009 г. эти критерии были дополнены, а затем валидизированы на популяции пациентов с различными нейропсихическими заболеваниями международной группой специалистов. В основе этих критериев лежит диагностика снижения мотивации (в течение  $\geq 4$  нед) наряду с наличием по крайней мере 2 из 3 характеристик апатии: ограничения целенаправленного поведения, снижения когнитивной активности, эмоциональных реакций (как на позитивные, так и на негативные стимулы). Симптомы апатии должны достигать степени клинической значимости при нарушении какого-либо аспекта повседневной активности пациента, не должны объясняться изменениями физического или психического состояния (нарушением зрения, слуха, двигательными расстройствами, действием фармакотерапии и др.) [10]. Результаты диагностики апатии по этим критериям в популяции пациентов с БП были весьма близки к результатам обследования по шкале оценки апатии при БП Лили (LARS) [11], а также подразделу, посвященному апатии, в многосимптомном нейропсихиатрическом опроснике (NPI) J. Cummings и соавт. Помимо этих шкал, согласно рекомендациям Ассоциации двигательных расстройств 2008 г., для диагностики апатии при БП предлагается использовать шкалу апатии, разработанную S.E. Starkstein и соавт. (AS) [12].

По данным наблюдательных исследований [13], апатия отмечается у 17–80% пациентов с БП. Такой большой разброс, вероятно, обусловлен применением различных методов оценки феномена и неоднородностью групп пациентов. По данным норвежского популяционного исследования, апатия отмечалась у 38% пациентов. При

этом в 5% случаев этот симптом встречался как самостоятельный феномен независимо от наличия депрессии, умеренных когнитивных нарушений или деменции, приема антидепрессантов и антипсихотических препаратов [14]. В недавнем исследовании частоты апатии с использованием новых дополненных критериев она выявлена в 27% случаев [15]. Похожие данные были получены в нашем клиническом исследовании: частота апатии у пациентов с БП без деменции составила 25% [16].

Установлено, что частота апатии у пациентов с БП значительно превышает ее встречаемость в соответствующей возрастной популяции. Так, в одном сравнительном исследовании апатия отмечалась у 40–44% пациентов с БП и отсутствовала в группе контроля [17]. В недавнем исследовании L.L. Jordan и соавт. [18] апатия выявлена у 44% пациентов с БП и у 20% в возрастной группе сравнения. Апатия при БП отмечается чаще, чем при другом хроническом заболевании — остеоартрозе, сопоставимом с БП по ограничению двигательной активности [19]. Таким образом, апатия не может объясняться лишь возрастными факторами или психологической реакцией на хроническую болезнь, а представляет собой проявление морфофункциональных и нейрохимических изменений при БП.

Роль дисфункции базальных ганглиев в патофизиологии апатии была выявлена при наблюдении пациентов с двусторонним поражением скорлупы, хвостатого ядра, бледного шара, медиодорсальных отделов зрительного бугра [20]. Предполагается, что мотивационные компоненты поведения регулируются дофаминергическими проекциями, связывающими вентральную покрывку ствола, вентральную часть бледного шара с мезолимбическими и префронтальными мезокортикальными структурами мозга. Одной из ключевых структур, обеспечивающих функциональное взаимодействие этих отделов мозга и модуляцию целенаправленного поведения, считается прилежащее ядро (*n. accumbens*) [21]. С помощью методов функциональной нейровизуализации у пациентов с БА показана связь апатии с дисфункцией префронтальной медиально-орбитальной коры, передней части поясной извилины [13]. В недавнем нейровизуализационном исследовании, в котором использовали методику воксельноориентированной морфометрии, выявлена корреляция тяжести апатии при БП с уменьшением плотности серого вещества прецентральной извилины, нижних отделов лобной и теменной долей мозга, правой задней части поясной извилины [22]. В развитии апатии и брадифрении предполагается также роль нарушения связи между внутренним сегментом бледного шара и педункулопонтинным ядром (ППЯ) ствола мозга [23].

Вопросы феноменологической самостоятельности апатии у пациентов с БП тесно связаны с оценкой ее взаимоотношения с депрессией. С одной стороны, апатия является симптомом и дополнительным критерием депрессии, с другой — выявляется у пациентов с БП и без ключевых признаков депрессии (чувства печали, ангедонии), отличаясь от депрессии эмоциональной уплощенностью [24]. При БП отмечена высокая степень корреляции этих расстройств. В частности, в исследовании пациентов с БП, БА, прогрессирующим надъядерным параличом и фронто-темпоральной деменцией лишь при БП выявлена корреляция депрессии и апатии [24].

Для дифференциальной диагностики апатии и депрессии представляют интерес результаты проведенного недавно исследования, уточняющие связь апатии с ангедонией при БП. Показано, что ангедония у пациентов с апатией больше представлена снижением мотивации к получению удовольствия наряду с сохранением адекватной эмоциональной реакции на положительные события [18].

При БП, как и при других нейропсихических заболеваниях, выявлена ассоциация апатии и когнитивных (дементных и додементных) нарушений. Проявления апатии наряду с замедленностью мышления, нарушением внимания были описаны в рамках симптомокомплекса «брадифрения» F. Naville в 1922 г. Современные исследования обнаруживают связь апатии с нарушениями лобных управляющих функций, в том числе с учетом временных параметров когнитивной деятельности, что позволяет обсуждать сопряженность апатии и брадифрения [12].

Недостаточно изучена связь апатии с тяжестью двигательных симптомов БП. Показана ассоциация апатии (наряду с сопутствующими депрессией и когнитивными нарушениями) с более тяжелой стадией БП и преимущественно акинетико-ригидной формой заболевания [25]. Среди независимых факторов риска апатии указываются также быстрое прогрессирование нарушений речи, аксиальных симптомов (нарушений позы, постуральной неустойчивости) [26].

Наши исследования подтвердили высокую коморбидность апатии и депрессии. Так, лишь в 20% случаев (т. е. у 5% обследованных) апатия встречалась отдельно от депрессии [16]. Выявлена статистически значимая позитивная корреляция апатии и депрессии во 2-й и 3-й стадиях БП наряду с ее отсутствием в 1-й и 4-й стадиях. Различие взаимоотношений апатии и депрессии при разных стадиях БП может отражать феноменологическую неоднородность апатии, т. е. она может рассматриваться как составляющая депрессивного расстройства, коморбидный симптом или самостоятельное проявление заболевания. Результаты кластерного анализа, показавшие принадлежность апатии и депрессии к разным группам признаков, являются более весомым аргументом в пользу синдромальной автономности апатии [16]. Сочетание апатии и депрессии при БП может быть обусловлено общими звеньями патофизиологии этих нарушений – дисфункцией структур лимбической системы и медиоорбитальной префронтальной коры, ответственных за мотивационно обусловленное поведение (так называемые процессы вознаграждения). К мозговым системам «вознаграждения» относят дофаминергические проекции, связывающие вентральную покрышку с мезолимбическими и мезокортикальными отделами мозга [21].

Результаты нашего исследования подтвердили связь апатии с нарушениями управляющих (лобных) функций у пациентов с БП без деменции со 2-й стадией БП. Со снижением управляющих функций связывают нарушения целенаправленного поведения, уменьшение самостоятельной активности вследствие расстройства механизмов выработки плана действия, переключения с одной деятельности на другую и др. Связь апатии и нарушения управляющих функций позволяет предполагать общие патофизиологические механизмы, обусловленные расстройством функционирования нейронных сетей, включающих базальные ганглии, латеральную и медиоорбитальную префронтальную кору [16].

Представляют интерес полученные нами данные о связи апатии с нарушениями сна [16]. Помимо возможного негативного влияния низкого качества сна на эмоциональное состояние пациентов и общий уровень активизации мозга во время бодрствования (снижение), можно предполагать наличие общих патофизиологических компонентов апатии и диссомнии. Одним из таких общих механизмов является дисфункция ППЯ вследствие дегенерации его нейронов при БП и нарушения связей с базальными ганглиями и другими ядрами ствола. ППЯ играет важную роль в модуляции фазы сна с быстрыми движениями глаз (СБДГ). С дисфункцией ППЯ связывают развитие одного из вариантов парасомнии – синдрома нарушения поведения в фазе СБДГ (СНПСБДГ). Ранее мы обнаружили позитивную корреляцию между клиническими проявлениями СНПСБДГ и апатии [27]. Принимая во внимание данные ряда исследований, позволяющие рассматривать СНПСБДГ как фактор риска прогрессирования когнитивных нарушений [28], можно предполагать, что апатия, когнитивные нарушения и расстройства сна являются проявлениями единого комплекса НПН.

Для уточнения патофизиологии апатии при БП представляется значимой выявленная в нашем исследовании связь апатии с гипокинезией [16]. Важно напомнить о неоднородности симптома гипокинезии и его составляющих. Традиционно гипокинезия рассматривается как ведущий двигательный симптом паркинсонизма. В классификации гипокинезии при БП Н. Narabayashi [29] этот вариант именуется первичной гипокинезией. Согласно современным представлениям, первичную гипокинезию можно связать с нарушением функции корково-подкоркового кольца и разобщением базальных ганглиев и премоторной коры. Тяжесть двигательных аспектов гипокинезии (замедление темпа движений, затруднение инициации произвольных движений, снижение амплитуды движений и др.) уменьшается при заместительной дофаминергической терапии. Выделяют и так называемую психомоторную гипокинезию, проявляющуюся недостаточностью побуждения к действию, инициации двигательных программ [29]. При БП гипокинезия может быть обусловлена обоими этими компонентами. Основой патофизиологической общности апатии и гипокинезии являются, вероятно, двусторонние нарушения функциональных связей стриатума и дорзолатеральных, медиальных отделов префронтальной коры [30].

Вариабельность взаимоотношений апатии с гипокинезией, депрессией, когнитивными нарушениями, расстройствами сна в различных стадиях БП может быть связана с гетерогенностью этих клинических проявлений и степени их выраженности. На разных этапах БП с учетом индивидуальных особенностей течения заболевания в патологический процесс могут вовлекаться отдельные функциональные подсистемы многоуровневых нейронных сетей, объединяющих базальные ганглии, структуры лимбической системы и префронтальной коры [29]. В связи с этим интересны попытки классифицировать варианты апатии в зависимости от преимущественной локализации патологического процесса. R. Levy и B. Dubois [7] выделяют три основных подтипа апатии: апатию, связанную с нарушением эмоционально-аффективных процессов; апатию, сопряженную с нарушением когнитивных функций, и апатию, вызванную нарушением процессов самоактивации. Полагаем, что при

БП, учитывая диффузный характер и нейрохимическую многокомпонентность патологического процесса, можно говорить лишь о возможном доминировании отдельных патофизиологических подтипов апатии.

Важным с клинической точки зрения является понимание прогностического значения диагностики апатии у пациентов с БП. По данным проспективного продолжительного исследования, проведенного К. Dujardin и соавт. [31], наличие апатии ухудшает прогноз и ассоциируется с более быстрыми темпами прогрессирования когнитивных нарушений, развитием деменции, снижением повседневной активности. В то же время результаты исследований влияния апатии на качество жизни пациентов довольно противоречивы. В многоцентровом итальянском исследовании Р. Вагопе и соавт. [32], в котором участвовали 1072 пациента (средняя длительность БП – 5,1 года, стадия – 1,5–2,5 по Хен–Яру), показано, что апатия является ведущим симптомом, сопряженным с низкой самооценкой качества жизни. В меньшей степени на качество жизни влияли утомляемость и когнитивные нарушения. По данным недавнего многоцентрового испанского исследования J. Benito-Leon и соавт. [33], включавшего 557 пациентов (с диагнозом БП, установленным не более 2 лет назад), апатия является одним из ведущих факторов низкой оценки качества жизни у пациентов уже в ранних стадиях заболевания. Наряду с этим в других исследованиях ведущим НПН, ухудшающим качество жизни, была депрессия в сочетании с утомляемостью и нарушениями сна [3], тревогой и зрительными галлюцинациями [34]. Вариабельность этих данных, по-видимому, обусловлена применением разных методов оценки апатии и других НПН.

По нашим данным [16], суммарная оценка апатии статистически значимо коррелирует с показателями повседневной активности (нарушением бытовых видов деятельности) пациентов. Отмечена связь проявлений апатии с поддержанием социальных контактов, эмоциональными, когнитивными составляющими оценки качества жизни в разных стадиях БП.

Таким образом, апатия, безусловно, вносит значимый вклад в нарушение как бытовой, так и социальной адаптации пациентов с БП. По нашим наблюдениям [16], негативное воздействие апатии на качество жизни выявляется даже в случаях легкой и умеренной степени выраженности синдрома, в связи с чем весьма актуальными являются вопросы терапии.

Подходы к терапии апатии при БП нуждаются в дальнейшей разработке. При сочетании апатии с депрессией могут назначаться антидепрессанты с активизирующим эффектом. Однако из-за возможности появления апатии на фоне применения антидепрессантов – ингибиторов обратного захвата серотонина (ИОЗС; «ИОЗС-индуцированная апатия») [35] – необходимо дифференцировать апатию от депрессии и проводить тщательное наблюдение таких пациентов во время терапии. В случае же «изолированной» от депрессии апатии антидепрессанты малоперспективны. Продемонстрирована эффективность при апатии ингибитора ацетилхолинэстеразы ривастигмина у пациентов с БП и деменцией [36].

Принимая во внимание предполагаемые дофаминергические механизмы апатии, особый интерес представляет изучение эффективности дофаминергической терапии

у пациентов с БП и апатией. В литературе приводятся единичные сообщения об уменьшении апатии на фоне коррекции флуктуаций двигательных и недвигательных симптомов БП [37]. Опубликованы данные небольших открытых исследований, свидетельствующие об эффективности агонистов дофаминовых рецепторов (АДР) ропинирола и пирибедила при апатии у пациентов с БП, перенесших глубокую стимуляцию субталамического ядра [38–39]. В метаанализе результатов рандомизированных контролируемых исследований АДР прамипексола из 70 пациентов с апатией у 63,2%, получавших терапию препаратом, отмечалось ее уменьшение по сравнению с 45% пациентов, которым назначали плацебо [40].

Результаты нашего небольшого открытого исследования подтвердили потенциальную эффективность дофаминергической терапии при апатии у пациентов с БП. На фоне назначения 20 пациентам с БП (средняя стадия – 2,5 по Хен–Яру) прамипексола (1,5–3,0 мг/сут) через 4–6 нед терапии была отмечена статистически значимая динамика суммарного балла по шкале AS, а также значения пункта 7 шкалы, оценивающего мотивацию к произвольной деятельности. Помимо этого, на фоне терапии наблюдалась статистически значимая динамика суммарного балла опросника депрессии Бека, разделов шкалы, характеризующих проявления апатии (пункта 12 – мотивации к социальным контактам и пункта 15 – мотивации к произвольной деятельности). Мы не выявили статистически значимой связи динамики показателей апатии с динамикой двигательных симптомов БП на фоне терапии, что, вероятно, свидетельствует о самостоятельном эффекте терапии прамипексомом в отношении мотивационных расстройств.

Влияние прамипексола на апатию, как и установленный в ходе многочисленных открытых и плацебоконтролируемого исследования антидепрессивный эффект препарата, вероятно, обусловлены активацией D<sub>2</sub>-подтипа дофаминовых рецепторов структур лимбической системы и префронтальной коры. Помимо антидепрессивного эффекта, ранее мы описывали результаты собственных исследований позитивного влияния прамипексола на другие, коморбидные апатии НПН у пациентов с БП: умеренные нарушения когнитивных (управляющих) функций, утомляемость, расстройства сна [41].

Оценка эффективности подходов к дофаминергической терапии при различных вариантах и степени тяжести апатии должна быть предметом дальнейших клинико-фармакологических исследований. Уменьшение апатии с помощью дофаминергической терапии позволит избежать полифармакотерапии с ее нежелательными эффектами, повысить приверженность пациентов лечению.

Помимо фармакотерапии, с целью коррекции апатии может использоваться комплекс нефармакологических методов – психотерапия, когнитивно-поведенческая терапия. Однако опыт их применения, как и других видов нефармакологического воздействия, пока недостаточен. Фармакотерапия и нелекарственные методы лечения требуют активного сотрудничества с родственниками больного или ухаживающим персоналом. Комплекс реабилитационных мероприятий должен включать повышение двигательной, когнитивной и социальной активности пациентов, стимулирование интересов, помощь в планировании поведенческой активности, вовлечение в новые виды деятельности.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Aarsland D, Marsh L, Schrag A. Neuropsychiatric symptoms in Parkinsons disease. *Mov Disord.* 2009; 24(15):2175–86. DOI: 10.1002/mds.22589.
2. Scaravilli T, Gasparoli E, Rinaldi F, et al. Health-related quality of life and sleep disorders in Parkinson's disease. *Neurol Sci.* 2003 Oct;24(3):209–10. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s10072-003-0134-y>.
3. Gallanger DA, Lees AJ, Shrag A. What are the most important nonmotor symptoms in patients with Parkinsons disease and are we missing them? *Mov Disord.* 2010;15(15):2493–500. DOI: 10.1002/mds.23394.
4. Нодель МР, Яхно НН. Нервно-психические нарушения болезни Паркинсона. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2009;(2):3–8. [Nodel' MR, Yakhno NN. Nervous and mental disorders of parkinson's disease. *Neurologiya, neiropsikhiatriya, psichosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2009;(2):3–8. (In Russ.)]. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2009-30>.
5. Левин ОС. Болезнь Паркинсона как нейропсихиатрическое заболевание. Руководство для врачей по материалам II Национального конгресса по болезни Паркинсона и расстройству движений. Под ред. С.Н. Иллариошкина, О.С. Левина. Москва: НЦН РАМН; 2011. С. 99–104. [Levin OS. *Bolezni' Parkinsona kak neiropsikhiatricheskoe zabolevanie. Rukovodstvo dlya vrachei po materialam II Natsional'nogo kongressa po bolezni Parkinsona i rasstroivstvam dvizhenii* [Parkinson's illness as neuropsychiatric disease. The management for doctors on materials II of the National congress due to illness Parkinson and to disorders of movements]. Illarioshkina SN, Levina OS, editors. Moscow: NTsN RAMN; 2011. P. 99–104.]
6. Вознесенская ТГ. Синдром апатии. Неврологический журнал. 2013;18(3):4–10. [Voznesenskaya TG. Apathy syndrome. *Nevrologicheskii zhurnal.* 2013;18(3):4–10. (In Russ.)]
7. Levy R, Dubois B. Apathy and functional anatomy of the prefrontal cortex-basal ganglia circuits. *Cereb Cortex.* 2006;16(7):916–28. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/cercor/bhj043>. Epub 2005 Oct 5.
8. Marin RS, Biedrzycki RC, Firinciogullari S. Reliability and validity of the Apathy Evaluation Scale. *Psychiatry Res.* 1991;38(2):143–62. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/0165-1781\(91\)90040-V](http://dx.doi.org/10.1016/0165-1781(91)90040-V).
9. Starkstein SE, Jorge R, Mizrahi R, Robinson RG. A prospective longitudinal study of apathy in Alzheimers disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatr.* 2006;77(1):8–11. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/jnnp.2005.069575>.
10. Robert P, Onyike CU, Leentjens AF, et al. Proposed diagnostic criteria for apathy in Alzheimer's disease and other neuropsychiatric disorders. *Eur Psychiatry.* 2009;24(2):98–104. DOI: 10.1016/j.eurpsy.2008.09.001. Epub 2009 Feb 7.
11. Sockeel P, Dujardin K, Devos D, et al. The Lille apathy rating scale (LARS): a new instrument for detecting and quantifying apathy: validation in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2006;77(5):579–84. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/jnnp.2005.075929>.
12. Starkstein SE, Mayberg HS, Preziosi TJ, et al. Reliability, validity, and clinical correlates of apathy in Parkinsons disease. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.* 1992;4(2):134–9.
13. Leroi I, David R, Robert PH. Apathy in Parkinsons disease. In: *Psychiatry of Parkinsons disease.* Edmeier KP, O'Brien JT, Taylor J-P, editors. Basel: Karger; 2012. P. 27–40. DOI: <http://dx.doi.org/10.1159/000331524>.
14. Pedersen KF, Larsen JP, Alves G, Aarsland D. Prevalence and clinical correlates of apathy in Parkinsons disease: a community-based study. *Parkinsonism Relat Disord.* 2009 May;15(4):295–9. DOI: 10.1016/j.parkreldis.2008.07.006. Epub 2008 Sep 17.
15. Mulin E, Leone E, Dujardin K, et al. Diagnostic criteria for apathy in clinical practice. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2011;26(2):158–65. DOI: 10.1002/gps.2508.
16. Нодель МР, Яхно НН. Апатия при болезни Паркинсона. Неврологический журнал. 2014;1:9–15. [Nodel of MR, Yakhno NN. Apathy at Parkinson's illness. *Nevrologicheskii zhurnal.* 2014;1:9–15. (In Russ.)]
17. Bogart KR. Is apathy a valid and meaningful symptom or syndrome in Parkinsons disease? A critical review. *Health Psychol.* 2011;30(4):386–400. DOI: 10.1037/a0022851.
18. Jordan LL, Zahodne LB, Okun MS, Bowers D. Hedonistic and behavioral deficits associated with apathy in Parkinsons disease: potential treatment implications. *Mov Disord.* 2013;28(9):1301–04. DOI: 10.1002/mds.25496. Epub 2013 May 27.
19. Pluck GC, Brown RG. Apathy in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2002;73(6):636–42. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/jnnp.73.6.636>.
20. Czernecki V, Schupbach M, Yaici S, et al. Apathy following subthalamic stimulation in Parkinson disease: a dopamine responsive symptom. *Mov Disord.* 2008;23(7):964–9. DOI: 10.1002/mds.21949.
21. Robbins T, Evritt B. Neurobehavioral mechanism of reward and motivation. *Curr Opin Neurobiol.* 1996;6(2):228–36. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0959-4388\(96\)80077-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0959-4388(96)80077-8).
22. Reijnders JS, Scholtissen B, Weber WE, et al. Neuroanatomical correlates of apathy in Parkinson's disease: a magnetic resonance imaging study using voxel-based morphometry. *Mov Disord.* 2010;25(14):2318–25. DOI: 10.1002/mds.23268.
23. Starkstein SE, Federoff JP, Price TR, et al. Apathy following cerebrovascular lesions. *Stroke.* 1993;24(11):1625–30. DOI: <http://dx.doi.org/10.1161/01.STR.24.11.1625>.
24. Levy ML, Cummings JL, Fairbanks LA, et al. Apathy is not depression. *J Neuropsychiatr Clin Neurosci.* 1998;10(3):314–9.
25. Reijnders J, Ehrt U, Lousberg R, et al. The association between motor subtypes and psychopathology in Parkinsons disease. *Parkinsonism Relat Disord.* 2009;15(5):379–82. DOI: 10.1016/j.parkreldis.2008.09.003. Epub 2008 Oct 31.
26. Pedersen KF, Alves G, Aarsland D, et al. Occurrence and risk factors for apathy in Parkinsons disease: a 4-year prospective longitudinal study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2009;80(11):1279–82. DOI: 10.1136/jnnp.2008.170043.
27. Нодель МР, Русакова ИМ, Яхно НН. Клиническая оценка нарушений сна и бодрствования при болезни Паркинсона. Неврологический журнал. 2010;(2):19–25. [Nodel' MR, Rusakova IM, Yakhno NN. Clinical assessment of violations of a dream and wakefulness at Parkinson's illness. *Nevrologicheskii zhurnal.* 2010;(2):19–25. (In Russ.)]
28. Vendette M, Gagnon JF, Decary A, et al. REM sleep behavior disorder predicts cognitive impairment in Parkinson disease without dementia. *Neurology.* 2007;69(19):1843–9. DOI: <http://dx.doi.org/10.1212/01.wnl.0000278114.14096.74>.
29. Narabayashi H. Akinesia in parkinsonism. In: *Movement disorders in Neurology and neuropsychiatry.* Joseph AB, Young RR, editors. Oxford: Blackwell Science; 1999. P. 185–8.
30. Tekin S, Cummings JL. Frontal-subcortical neuronal circuits and clinical psychiatry: an update. *J Psychosom Res.* 2002;53(20):647–54.
31. Dujardin K, Sockeel P, Deliaux M, et al. Apathy may herald cognitive decline and dementia in Parkinsons disease. *Mov Disord.* 2009;24(16):2391–7. DOI: 10.1002/mds.22843.
32. Barone P, Antonini A, Colosimo C, et al. The Priamo Study : a multicenter assesment of non-motor symptoms and their impact on quality of life in Parkinsons disease. *Mov Disord.* 2009;11(24):1641–9. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/mds.23872>.
33. Benito-Leon J, Cubo E, Coronell C, et al. Impact of apathy on health-related quality of life in recently diagnosed Parkinsons disease: the ANIMO study. *Mov Disord.* 2012;27(2):211–8. DOI: 10.1002/mds.23872. Epub 2011 Jul 20.
34. Mc Kinlay A, Grace RC, Dalrymple-Alford JC, et al. A profile of neuropsychiatric problems and their relationship to quality of life for Parkinsons disease. *Parkinsonism Relat Disord.* 2008;14(1):37–42. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.parkreldis.2007.05.009>. Epub 2007 Jul 12.
35. Wangpakaran N, van Reekum R, Wangpakaran T, Clarke D. Selective serotonin reuptake inhibitor use associates with apathy among depressed elderly: a case control study. *Ann Gen Psychiatry.* 2007;6:7. DOI: <http://dx.doi.org/10.1186/1744-859X-6-7>.
36. Aarsland D, Mosimann UP, McKeith IG. Role of cholinesterase inhibitors in Parkinsons disease and dementia with Lewy bodies. *J Geriatr Psychiatry.* 2000;15(5):387–92.
37. Campbell JJ, Duffy JD. Treatment strategies in amotivated patients. *Psychiatry Ann.* 1997;27:44–9.
38. Czernecki V, Schupbach M, Levy R, et al. Apathy following subthalamic nucleus stimulation in Parkinsons disease is improved by treatment with a dopaminergic agonist. *Mov Disord.* 2006;21:652.
39. Thobois S, Lhommee E, Klinger H, et al. Parkinsonian apathy responds to dopaminergic stimulation of D2/D3 receptors with piribedil. *Brain.* 2013;136 (Pt 5):1568–77. DOI: 10.1093/brain/awt067. Epub 2013 Mar 29.
40. Leentjens A, Koester J, Fruh B, et al. The effect of pramipexole on mood and motivational symptoms in Parkinson disease: a meta-analysis of placebo-controlled studies. *Clin Ther.* 2009;31(1):89–92. DOI: 10.1016/j.clinthera.2009.01.012.
41. Нодель МР, Яхно НН. Мирепекс (прамипексол) в лечении двигательных нарушений при болезни Паркинсона. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2008;108(5):32–8. [Nodel MR, Yakhno NN. Mirapex (pramipexole) in the treatment of non-motor disturbances in Parkinson's disease. *Zhurnal nevrologii i psikhiatrii im. S.S. Korsakova.* 2008;108(5):32–8. (In Russ.)]