

Zespół apatii w chorobach neurologicznych – stan wiedzy i aktualne kierunki badań

Magdalena Roessler-Górecka¹

*Instytut Psychiatrii i Neurologii w Warszawie
II Klinika Neurologiczna*

<https://orcid.org/0000-0002-1375-5643>

Streszczenie

Cel: Apatia bywa wskazywana jako symptom w różnych jednostkach chorobowych m.in. na gruncie psychiatrii, jednak od kilku dekad wyodrębnia się ją także jako niezależny syndrom towarzyszący wielu schorzeniom neurologicznym. Choć nadal pomijany w obowiązujących klasyfikacjach medycznych, zespół apatii stanowi przedmiot licznych analiz teoretycznych i klinicznych. Upowszechnienie wiedzy na jego temat wśród klinicystów – w tym możliwości jego rozpoznawania i różnicowania, zwłaszcza od depresji – ma podstawowe znaczenie dla efektywności oddziaływań terapeutycznych. Praca prezentuje proponowane w literaturze definicje oraz kryteria diagnostyczne zespołu apatii. Przedstawia dane dotyczące jego częstości w różnych schorzeniach, związków z patologią mózgu oraz szeregiem zmiennych klinicznych.

Tezy: Współczesne koncepcje podkreślają syndromiczny charakter, wielowymiarowość zespołu apatii oraz powiązania z szeroko rozumianymi funkcjami płatów czołowych. Domeny funkcjonowania, w których mogą być ujawniane objawy apatii, obejmują sferę poznawczą, emocjonalną, interakcje społeczne oraz zachowanie (inicjowanie i podtrzymywanie dowolnej celowej aktywności). Wskazuje się na relatywną niezależność zespołu od depresji, podkreśla znaczenie jako czynnika prognostycznego rozwoju otępień, związek z jakością życia, efektywnością rehabilitacji oraz psychologicznym obciążeniem opiekunów. Poszukując mózgowego podłoża apatii rozpatruje się szereg częściowo nakładających się procesów oraz znaczącą rolę jąder podstawy i wybranych obszarów kory przedczołowej.

Konkluzja: Dla wystąpienia symptomów apatii kluczowa może być dysfunkcja dowolnego ogniw złożonych obwodów przedczołowo-podkorowych, czym tłumaczy się wysoką częstość omawianego zespołu w chorobach mózgu, zwłaszcza przebiegających z uszkodzeniami jąder podstawy i/lub kory przedczołowej. Zróżnicowanie nasilenia symptomów w poszczególnych domenach oraz powtarzalność profili nieprawidłowości obserwowana

¹ Adres do korespondencji: mroessler@wp.pl.

zależnie od analizowanej jednostki chorobowej i/lub lokalizacji patologii mózgu skłaniają do poszukiwania podtypów zespołu apatii.

Słowa kluczowe: zespół apatii, jądra podstawy, kora przedczołowa, dysfunkcje wykonawcze

Definicje i główne koncepcje apatii

Termin *apatia* bywa używany nieprecyzyjnie jako określenie różnych stanów, warunkowanych biologicznie i sytuacyjnie (Jorge i in., 2010). W piśmiennictwie psychiatrycznym od dekad stanowił synonim zubożenia czy „bladego”, „płaskiego” afektu, często wskazywany jako element zaburzeń nastroju; na gruncie neurologii apatię wymieniano m.in. jako składową zespołu abulii (Fisher, 1983). Podłoże niejednoznaczności klinicznej może również stanowić współistnienie pojęć o zbliżonym zakresie znaczeniowym, jak „akinezyja psychiczna” (*psychic akinesia*, Laplane i in., 1984) czy *athymhormia* (Habib, 2004). W 1990 roku Marin, starając się sprecyzować znaczenie terminu apatii, zdefiniował ją jako „obniżenie motywacji, które nie może być przypisywane ograniczonemu poziomowi świadomości, zaburzeniom poznawczym ani dystresowi emocjonalnemu” (Marin, 1990, s. 22). Z medycznej definicji wyeliminowano zatem stany takie jak depresja, demencja, delirium, ale także np. mutyzm akinezyjny – podkreślono głównie psychologiczny (motywacyjny) charakter apatii. Rok później Marin przyznając, że klinicznie apatia może być czasami identyfikowana jako symptom innych zaburzeń, podkreślił, że występuje ona też w charakterze złożonego niezależnego zespołu (Marin, 1991). Jako wystarczającą do jego rozpoznania wskazał obecność deficytu motywacyjnego w dowolnej sferze zachowania, afektu czy poznania, zaś jako kryteria wykluczające: zaburzenia świadomości, depresję oraz zaburzenia poznawcze jako pierwotne przyczyny apatii (Marin, 1991; Marin i Wilkosz, 2005).

Z kolei Stuss i Benson (1986) zdefiniowali apatię jako „brak odpowiedniej reaktywności na bodźce, przejawiający się ograniczeniem działań samodzielnie inicjowanych”, co według nich dawało lepsze możliwości pomiaru tak określonej zmiennej. Podkreślali, że apatia to nie jednorodny przyczynowo i behawioralnie syndrom, a raczej pewna możliwa grupa stanów, różniących się manifestacją kliniczną i mechanizmem neuronalnym (np. zaburzeniami napędu pierwotnie związanymi z uszkodzeniem przyśrodkowej kory płatów czołowych oraz zaburzeniami wzbudzenia regulowanego przez niższe poziomy mózgowia, por. Stuss i Benson, 1986; Stuss i in., 2000). Autorzy ci zaproponowali podział zespołów apatii na trzy główne typy: „emocjonalny”, „poznawczy” i „behawioralny”. Levy i Dubois (2006) uznali termin „apatia behawioralna” za rodzaj tautologii, wprowadzając w jego miejsce określenie „deficyt autoaktywacji” (*auto-activation deficit*), akcentujące kontrast pomiędzy obecnością zachowań podejmowanych przez chorego pod wpływem stymulacji zewnętrznej a ograniczeniem tych podejmowanych z własnej inicjatywy. W latach późniejszych Levy (2012), definiując apatię jako „ilościową redukcję zachowań celowych”, opisywał „zespół deficytu autoaktywacji” (*auto-activation deficit syndrome*) jako jej najcięższą formę.

Próbie uporządkowania tych zagadnień przedstawili Radakovic i współpracownicy (2017, 2018), proponując wielowymiarowy model apatii, odnoszący różne jej warianty do koncepcji funkcji czołowych (w tym wykonawczych) Stussa (2011). Ich zdaniem większość opisywanych w literaturze form apatii można sklasyfikować jako: dotyczącą inicjowania (*initiation apathy*), wykonawczą (*executive apathy*) lub emocjonalną (*emotional apathy*). Do pierwszej grupy należą m.in. apatia behawioralna czy „deficyt autoaktywacji”, druga obejmuje problemy kliniczne określane jako apatia poznawcza i/lub obniżona ciekawość intelektualna, trzecia – „bładość” afektywną czy „stępienie” emocjonalne. Wszystkie trzy wymiary apatii (tj. dotyczący inicjowania, wykonawczy i emocjonalny) wiążą się z określonymi funkcjami pól czołowych oraz ich połączeń, odpowiednio: napędową (*energization* – oznaczającą proces inicjowania i podtrzymywania reakcji na bodźce), wykonawczą (*executive* – rozumianą tu jako wyznaczanie celów i monitorowanie celowego działania) oraz z aspektem dotyczącym samoregulacji behawioralno--emocjonalnej (*behavioural/emotional self-regulation* – obejmującym m.in. integrację aspektów emocjonalnych i społecznych działania, ocenę pod kątem ryzyka, kary i nagrody). Dodatkowy element modelu stanowi samoświadomość, która może różnić się zależnie od analizowanego wymiaru apatii (Radakovic i in., 2017).

Kryteria diagnostyczne apatii

W 2001 roku Starkstein i współpracownicy zaproponowali pierwsze ustrukturyzowane kryteria diagnostyczne zespołu apatii, zbliżone do pierwotnej koncepcji Marina (1991). Obejmowały one:

- A. Brak motywacji do wszelkiej aktywności, w porównaniu z przedchorobowym funkcjonowaniem, standardami kulturowymi lub aktywnością typową dla wieku, na co wskazuje subiektywna relacja chorego lub obserwacja jego zachowania.
- B. Występowanie podczas ostatnich czterech tygodni, przez większą część dnia, co najmniej jednego objawu z poniższych:
 - B1. Ograniczone zachowania celowe:
 - 1. Niepodejmowanie wysiłku lub brak energii do wykonywania codziennych zajęć.
 - 2. Zależność od zachęt innych osób podczas realizacji czynności o złożonej strukturze.
 - B2. Ograniczona celowa aktywność poznawcza:
 - 3. Brak zainteresowania nabywaniem nowych umiejętności i nowymi doświadczeniami.
 - 4. Brak troski o sprawy dotyczące własnej osoby.
 - B3. Ograniczenia emocjonalnych aspektów celowego zachowania:
 - 5. Niezmieniający się „błady” afekt.
 - 6. Brak emocjonalnej reaktywności wobec pozytywnych i negatywnych wydarzeń.

- C. Objawy powodują klinicznie istotne cierpienie lub zaburzenia społecznego, zawodowego, ewentualnie innego ważnego obszaru funkcjonowania.
- D. Objawy nie są spowodowane ograniczonym poziomem świadomości ani bezpośrednim oddziaływaniem substancji chemicznych (np. leków).

Dalszą modyfikację kryteriów apatii zaproponowali Robert wraz z międzynarodową grupą ekspertów (2009), rozróżniając zachowania, reakcje emocjonalne oraz ciekawość poznawczą zależne od stymulacji zewnętrznej, od tych inicjowanych spontanicznie: co ciekawe, według tych autorów rozpoznanie apatii można ustalić niezależnie od tego, czy zakłócone są pierwsza, druga, czy też obie formy aktywności. Jako niezbędne dla rozpoznania postulowali również upośledzenie co najmniej dwóch z trzech domen funkcjonowania (tj. celowego zachowania, aktywności poznawczej i/lub emocjonalnej, por. Robert i in., 2009). W 2018 roku proponowane kryteria zaktualizowano, odchodząc m.in. całkowicie od terminu „motywacja” na rzecz „zorientowanego na cel zachowania”, łącząc w jeden wymiar domeny poznawczą i behawioralną, dodając wymiar interakcji społecznych oraz usuwając odniesienie do norm wiekowych lub kulturowych: apatia jest ujmowana jako istotna funkcjonalnie, ilościowa redukcja celowej aktywności w porównaniu z wcześniejszym funkcjonowaniem danej osoby, co uwzględnia różnice indywidualne. Dla każdego z trzech wymiarów (tj. poznawczo-behawioralnego, emocjonalnego oraz dotyczącego interakcji społecznych) podano pięć przykładów problemów ułatwiających klinicystom dokonanie oceny, zaś kryteria wykluczające uzupełniono o czynniki sytuacyjno-środowiskowe (np. atak terrorystyczny). W codziennym zachowaniu osoby, na którą one oddziałują, mogą wywoływać zmiany przypominające zespół apatii (Robert i in., 2018).

W najnowszej propozycji kryteriów diagnostycznych główne domeny apatii określono jako obniżenie: inicjatywy (*diminished initiative*), zainteresowania (*diminished interest*) oraz emocjonalnej ekspresji/responsywności (*emotional expression/responsiveness*, por. Miller i in., 2021). Obniżenie inicjatywy zdefiniowano jako mniejszą niż zazwyczaj spontaniczność i aktywność ujawnianą w zakresie inicjowania codziennych działań związanych z hobby, obowiązkami, dbaniem o siebie, rozmową, pracą zawodową, funkcjonowaniem społecznym (wymiar B1). Jako symptomy obniżenia zainteresowania wskazano ograniczone uczestnictwo w aktywnościach nawet w warunkach zewnętrznej stymulacji, mniejszą wytrwałość dotyczącą podtrzymywania lub dokończania swoich działań, mniejsze zaciekawienie wydarzeniami w otoczeniu, zajęciami i planami innych osób, przyjaciółmi oraz rodziną (wymiar B2). Wśród cech obniżenia ekspresji/responsywności emocjonalnej wymieniono mniej spontanicznych emocji, mniejszą niż zazwyczaj uczuciowość, słabsze okazywanie emocji w reakcji na pozytywne i negatywne zdarzenia, zmniejszoną troskę o wpływ własnych działań na inne osoby, osłabienie empatii (wymiar B3). Co istotne, jako konieczne kryterium rozpoznawania apatii u pacjentów ze schorzeniami o charakterze neuropoznawczym (*neurocognitive disorders*) autorzy przyjęli współwystępowanie dowolnych zaburzeń poznawczych/otępienia (kryterium A). Pozostałe kryteria pozostają zbliżone do proponowanych przez Roberta i współpracowników (2009, 2018): dla rozpoznania apatii niezbędna jest stała bądź częsta obecność co najmniej jednego symptomu z zakresu dwóch lub trzech domen, obserwowana

na przestrzeni ostatnich czterech tygodni, odzwierciedlająca zmianę w dotychczasowym zachowaniu chorego zgłaszaną przez niego samego lub obserwatora (kryterium B). Symptomy nie mogą być w pełni wyjaśnione chorobą psychiczną, niepełnosprawnością intelektualną, zaburzeniami świadomości, deficytami ruchowymi, sensorycznymi bądź zażyciem substancji (kryterium C), muszą zakłócać dowolny obszar funkcjonowania (osobistego, społecznego, zawodowego) w stopniu klinicznie istotnym (kryterium D).

Metody diagnostyczne apatii

Symptomy apatii mogą zostać stwierdzone na podstawie trzech źródeł: wywiadu, obserwacji zachowania chorego oraz badania klinicznego, przy czym za optymalne uważa się łączenie powyższych metod (Seniów i in., 2005). Istotne jest określenie w wywiadzie przedchorobowych cech osobowościowych pacjenta, wykluczenie przyczyn sytuacyjnych (np. niedobór stymulacji, osamotnienie) oraz – w toku odpowiednich badań medycznych – problemów somatycznych (np. zaburzeń hormonalnych, metabolicznych), których obraz kliniczny może imitować zespół apatii. Pełna diagnostyka powinna również uwzględniać szczegółową ocenę funkcji poznawczych oraz sfery emocjonalno-osobowościowej (m.in. pod kątem obniżonego nastroju, lęku, poczucia winy, myśli rezygnacyjnych, samobójczych oraz wegetatywnych objawów depresji). Obok depresji elementem utrudniającym postawienie właściwej diagnozy może okazać się także męczliwość – częste następstwo uszkodzeń mózgu, według badań nie korelujące jednak z apatią (Douven i in., 2017).

Wystandaryzowany pomiar apatii umożliwia zarejestrowanie jej charakteru, nasilenia, zmian w odpowiedzi na różne bodźce (m.in. strategie terapeutyczne), jak również związków z innymi cechami obrazu klinicznego. Od kilku dekad obserwuje się rozwój metod diagnostycznych apatii, opartych głównie na ustrukturyzowanych wywiadach (Lázaro-Perlado, 2019). Narzędzia te różnią się znacznie m.in. ze względu na przyjmowane kryteria diagnostyczne, a także populacje kliniczne, dla których są przeznaczone. Część metod w całości poświęconych jest ocenie symptomów apatii, część zawiera jedynie podskale dotyczące tego aspektu funkcjonowania. Jednym z pierwszych specyficznych narzędzi do oceny apatii, pierwotnie zastosowanym w badaniach pacjentów z chorobą Alzheimera (*Alzheimer's disease*, AD), była *Skala apatii* R. Marina (*The Apathy Evaluation Scale*, AES, Marin i in., 1991), bazująca na kryteriach diagnostycznych jego autorstwa. Używana obecnie w badaniach pacjentów należących do różnych populacji klinicznych jest nadal bardzo popularna w krajach anglojęzycznych (Lee i in., 2020). Inne często wymieniane łatwo dostępne online narzędzia to m.in. stworzona na bazie AES *Skala apatii* (*Apathy Scale*, Starkstein i in., 1992) oraz *Inwentarz apatii* (*Apathy Inventory*, Robert i in., 2002). W badaniach osób ze zespołami otępiennymi często stosowany jest wielowymiarowy *Inwentarz neuropsychiatryczny* (*Neuropsychiatric Inventory*, NPI), poza aspektem motywacyjno-napędowym oceniający szereg innych domen funkcjonowania (Cummings i in.,

1994). Intensywny rozwój metod diagnostycznych obserwuje się zwłaszcza w badaniach poświęconych pacjentom z AD i z chorobą Parkinsona (*Parkinson's disease*, PD) zarówno ze względu na wysoką liczebność tych populacji, jak i dużą częstość apatii w powyższych schorzeniach. W PD proponowane metody szczegółowej oceny (np. *Skala apatii z Lille – Lille Apathy Rating Scale*, LARS, Sockeel i in., 2006) uwzględniają specyfikę objawów chorobowych, w tym deficyty ruchowe, mogące sugerować – błędnie – rozpoznanie apatii (np. spowolnienie, hipomimia). W chorobach związanych z powszechnym występowaniem apatii często również całościowe neurologiczne skale oceny funkcjonowania pacjenta uwzględniają ocenę pod tym kątem, przynajmniej w aspekcie przesiewowym (np. *Ujednolicona skala oceny choroby Huntingtona – Unified HD Rating Scale*, UHDRS; *Ujednolicona skala oceny choroby Parkinsona – Unified PD Rating Scale*, UPDRS). Na uwagę zasługuje fakt, że nadal tylko nieliczne dostępne narzędzia pozwalają na ocenę różnych wymiarów lub podtypów apatii, a nie jedynie ogólną weryfikację jej obecności i nasilenia. Przykładem bardziej szczegółowej metody diagnostycznej jest wyżej wspomniana skala LARS, ustrukturyzowany wywiad obejmujący dziewięć domen funkcjonowania oraz stworzony na jej bazie *Indeks apatii-motywacji (Apathy-Motivation Index, AMI*, Ang i in., 2017). Do grupy takich narzędzi należy również *Wielowymiarowa skala apatii (Dimensional Apathy Scale, DAS*, Radakovic i Abrahams, 2014), oparta na koncepcji trzech wymiarów apatii (inicjowania, wykonawczy i emocjonalny). W badaniach z użyciem DAS wykazano istotne rozbieżności nie tylko w nasileniu, lecz także jakościowej charakterystyce zespołu apatii w różnych chorobach neurodegeneracyjnych (Radakovic i in., 2018).

Wiele ze wspomnianych narzędzi ma wersje samoopisowe oraz równoległe, przeznaczone dla osoby bliskiej i/lub klinicysty – ich zastosowanie to zalecana przez ekspertów praktyka, pozwalająca zwiększyć czułość pomiaru oraz ocenić wgląd pacjenta w objawy – według badań samoświadomość symptomów apatii bywa istotnie ograniczona (Leśniak i in., 2022; Mele i in., 2020).

Różnicowanie apatii i depresji

Obniżenie napeędu i motywacji do działania to istotny element obrazu klinicznego zaburzeń nastroju, obecny często nawet w ich łagodnych postaciach, takich jak dystymia, zwłaszcza u osób starszych (Steffens i in., 2022). Najbardziej typowy jest dla ciężkich epizodów depresji, w których częstość występowania objawów apatycznych może sięgać nawet 53% (Ishizaki i Mimura, 2011). Pomimo częściowego nakładania się symptomów w literaturze dużo uwagi poświęcano różnicowaniu pomiędzy izolowaną apatią a depresją, zwłaszcza u osób z uszkodzeniami mózgu (Levy i in., 1998). Uważa się, iż depresja stanowi głównie „zaburzenie emocji”, podczas gdy apatia jest traktowana pierwszoplanowo jako „zaburzenie motywacji” (Ishizaki i Mimura, 2011). Wykazano odrębność apatii i zaburzeń depresyjnych zarówno pod względem obrazu klinicznego, jak i hipotetycznego patomechanizmu (Jaracz, 2008). Opisywane w badaniach obniżenie

metabolizmu w płatach czołowych u pacjentów z depresją może wiązać się również z wystąpieniem apatii, jednak w innych częściach układu limbicznego w okresie epizodu depresyjnego metabolizm ulega zwiększeniu, proporcjonalnie do nasilenia zaburzeń nastroju. Dotyczy to m.in. ciał migdałowatych, brzusznobocznej części kory przedczołowej oraz podkolanowej części zakrętu obręczy (Drevets i in., 1992, 1999, 2002). W obrazie klinicznym zespołu apatii nie występują typowe dla zespołu depresyjnego objawy afektywne (takie jak smutek, lęk, negatywne myśli nacechowane pesymizmem i poczuciem winy) ani znaczące zaburzenia snu i apetytu. Z kolei w izolowanym zespole depresyjnym (zwłaszcza o nasileniu łagodnym/umiarkowanym) brak istotnych cech zubożenia oraz obniżenia reaktywności emocjonalnej typowych dla apatii – w depresji zasadnicza charakterystyka dotyczy relatywnej przewagi emocji negatywnych, koncentracji na bodźcach o takim zabarwieniu, bez istotnej ilościowej redukcji ogólnego poziomu reaktywności – jest on wtórnie obniżony wyłącznie wobec sygnałów związanych z nagrodą (McFarland i Klein, 2009).

Apatia w ogniskowych uszkodzeniach mózgu

Apatia to częste następstwo udarów i urazów czaszkowo-mózgowych (*traumatic brain injury*, TBI). W pionierskich badaniach Starksteina i współpracowników (1993) rozpoznano ją u 23% spośród 80 pacjentów z chorobami naczyniowymi – połowa z nich ujawniała jednak współwystępujące objawy depresji. W kolejnej pracy 28% badanych wykazywało cechy zespołu apatii bez towarzyszącego obniżenia nastroju (Andersson i in., 1999), w dalszych badaniach odsetek ten wahał się pomiędzy 20–25% (Jorge i in., 2010). Wyniki wskazują m.in. na większą częstość apatii w chronicznej fazie choroby (6–12 mies.), brak istotnego związku z nasileniem niesprawności ruchowej (Angelelli i in., 2004), starszy wiek, zależność funkcjonalną od opiekuna i większe nasilenie deficytów poznawczych u pacjentów z poudarową apatią (Brodaty i in., 2005; Santa i in., 2008), jak również niższe wskaźniki poprawy w codziennym funkcjonowaniu (Hama i in., 2007; Santa i in., 2008). W niektórych badaniach nie potwierdzono w ogóle związku lokalizacji ogniska udarowego z apatią (Angelelli i in., 2004), inne wskazują na większą częstość uszkodzeń przedniej okolicy prawej półkuli mózgu (Brodaty i in., 2005), obustronnego uszkodzenia jąder podstawy (Bhatia i Mardsen, 1994; Carnes-Vendrell i in., 2019; Hama i in., 2007), obustronnego uszkodzenia przyśrodkowych części wzgórza (Carrera i Bogousslavsky, 2006) lub płatów czołowych, przy której to lokalizacji apatia traktowana jest jako klasyczny element obrazu klinicznego (Carnes-Vendrell i in., 2019); również uszkodzenia torebki wewnętrznej, związane z zakłóceniem neuronalnych połączeń gałki bladej i istoty czarnej ze wzgórzem wydają się korelować z omawianym zespołem (Starkstein i Manes, 2000).

Badania sugerują, że apatia może stanowić deficyt chroniczny nawet w przypadku relatywnie niewielkiego naczyniopochodnego uszkodzenia mózgu: Carnes-Vendrell i współpracownicy (2019) stwierdzali ją nadal u 34,1% pacjentów rok po przebytych łagodnym udarze, a nawet tylko po epizodzie przemijających

zaburzeń krążenia mózgowego. Odnotowano związek poudarowych zaburzeń poznawczych z apatią (głównie w zakresie uczenia się słuchowo-słownego, odroczonego przypominania, fluencji semantycznej, abstrahowania oraz uwagi), co według badaczy sygnalizuje współzależność czynnościową sieci neuronalnych regulujących powyższe funkcje oraz motywacyjne aspekty celowego zachowania (Tay i in., 2021).

Również w przypadku urazów czaszkowo-mózgowych (TBI) apatia stanowi częste następstwo zachorowania (45–50% pacjentów: Arnould i in., 2015), związane m.in. z pogorszeniem efektów rehabilitacji (Brett i in., 2017), zwiększonym poziomem stresu u opiekunów (Bayen i in., 2013) oraz trudnościami w reintegracji społecznej chorych (Arnould i in., 2015). Wydaje się, iż w TBI zaburzenia mogą mieć podobnie uporczywy charakter jak w przypadku apatii poudarowej – w badaniach podłużnych opisywano je u ponad połowy pacjentów nawet po 8 latach od zachorowania (Monsalve i in., 2012). Nie zaskakuje fakt, że jako najczęstszą lokalizację uszkodzenia, skojarzoną z wystąpieniem apatii po TBI, wskazuje się korę przedczołową (Da Costa i in., 2013). W badaniu 60 pacjentów po TBI wykazano związek zmniejszonej objętości kory przedczołowej przyśrodkowej z większym nasileniem cech apatii (Guild i Levine, 2015). Prac analizujących neuroanatomiczne korelaty apatii w TBI jest jednak mniej niż w przypadku udarów mózgu (Le Heron i in., 2018).

Apatia bywa wskazywana jako istotny problem także wśród pacjentów z guzami mózgu: w jednym z badań przy czołowo-przyśrodkowej lokalizacji oponiaków stwierdzono ją u 63,6% chorych, zaś w przypadku zmian umiejscowionych w brzusznej części płatów czołowych – u 25% (Peng i in., 2022). Sporadycznie apatia może stanowić pierwszy izolowany sygnał procesu rozrostowego, co stwarza szczególne wyzwanie diagnostyczne (Zarandy i in., 2023). Przegląd dostępnych badań sugeruje niewielką możliwość przewidywania na jej podstawie lokalizacji zmiany w takich przypadkach (Madhusoodanan i in., 2015). Apatia może wystąpić też po operacji usunięcia guza – bywa często opisywana w okresie pooperacyjnym jako następstwo resekcji glejaka płata czołowego, korelując m.in. ze stopniem złożoności guza, lewostronną lokalizacją zmiany, zajęciem przedniej części zakrętu obręczy, grzbietowo-bocznej i/lub orbitalnej kory przedczołowej, jak również obniżeniem wyniku testu fluencji słownej według kryterium fonemicznego: niski wynik uzyskany w badaniu podczas wybudzenia śródoperacyjnego wskazywany jest jako możliwy predyktor wystąpienia apatii po zabiegu (Motomura i in., 2023).

Apatia w wybranych chorobach związanych z uszkodzeniami jąder podstawy

W chorobie Parkinsona (PD) apatia często współwystępuje z depresją, może jednak stanowić zespół izolowany, jak też pierwszy uchwytty klinicznie sygnał choroby (Pont-Sunyer i in., 2014). Na etapie rozpoznania PD apatia jest wykrywana u 20–36% pacjentów, po włączeniu leków dopaminergicznych ma tendencję do ustępowania, jednak po 5–10 latach trwania choroby jej częstość ponownie

wzrasta, sięgając 40% u pacjentów bez demencji do nawet 70% u chorych z otępieniem w przebiegu PD (Mele i in., 2020; Pagonabarraga i in., 2015; Starkstein i in., 2009). Istotny problem towarzyszy terapeutycznemu stosowaniu w PD głębokiej stymulacji mózgu z implantacją stymulatora w obszarze podwzgórza (*subthalamic nucleus deep brain stimulation*, STN-DBS) – wykazano, że może się to wiązać z wystąpieniem lub nasileniem apatii (Zoon i in., 2021). Sugeruje się, że w PD apatia stanowi bezpośrednią konsekwencję choroby mózgu, nie zaś reakcję psychologiczną na nabytą niesprawność (Pluck i Brown, 2002), a w przypadku wybranych mutacji genetycznych (zwłaszcza w genie glukocerebrozydazy) objawy apatii mogą wyprzedzać jakiegokolwiek symptomy ruchowe (Pachi i in., 2021). Apatia w PD wiąże się z dysfunkcjami wykonawczymi, co może wskazywać na wspólny patomechanizm części objawów (zaburzenie funkcji neuronalnych obwodów korowo-podstawnych: Pagonabarraga i in., 2015). To z kolei tzw. apatia wykonawcza koreluje najsilniej z obniżeniem jakości życia pacjentów z PD oraz ich sprawności w zakresie czynności codziennych (D'Iorio i in., 2017; Radakovic i Abrahams, 2018). Obecność apatii w PD wiąże się także z gorszymi efektami leczenia zaburzeń ruchowych, zaś wśród innych symptomów chorobowych bywa ona wskazywana jako ten, który powoduje największe obciążenie opiekunów (Mele i in., 2020).

W chorobie Huntingtona (*Huntington's disease*, HD) problem apatii może dotyczyć aż 55–90% pacjentów (Krishnamoorthy i Craufurd, 2011; Thompson i in., 2012). Silnie koreluje z czasem trwania choroby, stanowiąc nieuniknioną konsekwencję jej postępu; postuluje się nawet, że może pełnić funkcję markera stopnia zaawansowania procesu neurodegeneracji w HD (De Paepe i in., 2019). Wiodący tu deficyt autoaktywacji może ujawniać się na długo przed pierwszymi objawami ruchowymi: pacjenci badani przez De Paepe i współpracowników (2019) początkowo podkreślali, że potrzebują zewnętrznych zachęt do działania, inne aspekty apatii pojawiały się i narastały wraz z postępowaniem choroby. Główną lokalizację patologii mózgowej, skorelowaną z objawami klinicznymi, stanowiło wzgórze; w dwuletniej obserwacji u 171 chorych nie wykazano natomiast związku atrofii innych struktur podkorowych z narastaniem apatii (Baake i in., 2018). Podobnie jak w PD apatia w HD pozostaje w ścisłym związku z dysfunkcjami wykonawczymi, silnie obniżając jakość życia chorych i ich opiekunów (Ready i in., 2008).

W neurologicznej postaci choroby Wilsona (*Wilson's disease*, WD) wstępne doniesienia wskazują m.in. na występowanie apatii u ok. 27% chorych, jej niezależność od obniżenia nastroju, współwystępowanie z dysfunkcjami wykonawczymi oraz niski wgląd pacjentów w objawy (Leśniak i in., 2022), zagadnienie to wymaga jednak dalszych badań.

Apatia w wybranych chorobach otępiennych

Ocenia się, że apatia występuje u 20–25% pacjentów z chorobą Alzheimera (AD) we wczesnych jej stadiach, zaś u 80% rozwija się w trakcie choroby i może występować bez towarzyszących zaburzeń nastroju (Nobis i Husain, 2018; Starkstein,

2001). Apatia w AD koreluje z obniżonym metabolizmem glukozy w korze oczodołowo-czołowej i brzuszny m prządkowiu, natomiast hipometabolizm w brzuszny m obszarze nakrywki wiąże się z występowaniem apatii również w innych ty pach demencji (Le Heron i in., 2018; Theleritis i in., 2017).

Wyniki badań wskazują na wysoką częstość apatii w otępieniu z ciałami Lewy'ego (*dementia with Lewy bodies*, DLB) – dotyczy ona ok. 50% pacjentów i pozostaje w większej, niż w przypadku AD, korelacji z dysfunkcjami wykonawczy mi (Bjoerke-Bertheussen i in., 2012; Breitve i in., 2018).

Częstość występowania apatii bywa szacowana jako jeszcze wyższa w chorobach neurodegeneracyjnych z wyraźniejszym zajęciem kory przedczołowej i ją der ogoniastych, takich jak postępujące porażenie nadjądrowe (*progressive supranuclear palsy*, PSP) i otępienie czołowo-skroniowe (*frontotemporal dementia*, FTD) (Litvan i in., 1996). W jednostkach tych apatia szczególnie często jest jednym z pierwszych ujawnianych objawów neuropsychiatrycznych, a nawet zwiastunem choroby. Według wielu autorów może być jeszcze wyraźniej odróżniana od depresji niż w PD (Bathgate i in., 2001; Litvan i in., 1996; Naarding i in., 2009). Wykazano, iż nasilenie apatii w PSP i FTD jest wyższe niż w AD, z kolei depresji – niższe (Derouesné i in., 2012; Litvan i in., 1996). W PSP ciężka depresja występuje rzadko, w przeciwieństwie do impulsywności, dysfunkcji wykonawczych i apatii, dotykającej średnio 58,3% pacjentów (Flavell i Nestor, 2022; Millar i in., 2006). Ta ostatnia koreluje przede wszystkim z atrofią korową okolic czołowo-przyśrodkowych i obszaru wyspy (Stanton i in., 2013).

W FTD apatia stanowi osiową cechę wariantu behawioralnego (do 100% pacjentów – Merrilees i in., 2013). Wskazuje się tu na wiodącą rolę symptomów apatii w sferze emocjonalnej w porównaniu z obniżeniem ciekawości intelektualnej oraz ograniczonym inicjowaniem aktywności, nieco częściej obecnych u osób z AD (Fernández-Matarrubia i in., 2017). Apatia jest też obserwowana u większości chorych z otępieniem semantycznym (*semantic dementia*, SD), jednak jej nasilenie jest zazwyczaj niższe niż w wariacie behawioralnym FTD (Merrilees i in., 2013).

Apatię uważa się za istotną cechę kliniczną również w stwardnieniu zanikowym bocznym (*amyotrophic lateral sclerosis*, ALS), choć tę chorobę neurodegeneracyjną uznaje się za modelowy przykład izolowanej patologii ruchowej (co prawda u ok. połowy pacjentów stwierdzone są zaburzenia poznawczo-behawioralne, otępienie występuje jednak rzadko – por. Abramzon i in., 2020; Giordana i in., 2010). Opisywana w literaturze częstość apatii w ALS waha się pomiędzy 31 a 56% (Lillo i in., 2011), zaś badania sugerują wiodącą rolę zaburzeń inicjowania występujących niezależnie zarówno od stopnia niesprawności ruchowej, jak i innych wymiarów apatii (Radakovic i in., 2016).

W przypadku chorób otępiennych zwraca się uwagę, iż obecność apatii nie tylko znacznie zwiększa poziom stresu i obciążenie opiekunów dotkniętych nią chorych (Diehl-Schmid i in., 2013; Merrilees i in., 2013), lecz także wiąże się z szybszą progresją choroby oraz wcześniejszą koniecznością objęcia pacjentów opieką instytucjonalną (Breitve i in., 2018).

U osób ujawniających łagodne zaburzenia poznawcze (*mild cognitive impairment*, MCI) obecność apatii podwaja ryzyko rozwoju demencji, niezależnie od wpływu depresji (Ma, 2020), zaś w chorobie małych naczyń (*small vessel*

disease, SVD) postuluje się częste monitorowanie pacjentów pod kątem apatii, uważanej za wczesny sygnał rozwijającego się procesu otępiennego o większym znaczeniu prognostycznym niż depresja, stanowiący czuły kliniczny wskaźnik uszkodzeń obwodów neuronalnych w obrębie istoty białej (Tay i in., 2020).

Mózgowe mechanizmy apatii

W wyjaśnieniu różnorodności lokalizacji uszkodzeń mózgu prowadzących do apatii może pomóc analiza bazująca na koncepcjach czynnościowych obwodów neuronalnych oraz – zwłaszcza w przypadku uszkodzeń ogniskowych – uwzględnienie faktu, że do dysfunkcji danego obwodu prowadzą nie tylko ogniskowe uszkodzenia określonych jego struktur, lecz także dynamiczne zmiany wynikające z diaschizy i/lub wtórnej neurodegeneracji, mogące dodatkowo wpływać na narastanie lub ustępowanie symptomów apatii w czasie (Tay i in., 2021).

Umotywowane, celowe zachowania są regulowane przez złożoną sieć wzajemnie połączonych obszarów mózgu, obejmującą przede wszystkim przyśrodkową część kory czołowej, jak również jądro ogoniaste, skorupę, grzbietowy obszar przedniej części zakrętu obręczy, brzuszne pole nakrywki oraz brzuszną część gałki bladej (Le Heron i in., 2018). Sugeruje się, że za różne objawy kliniczne należące do spektrum apatii (lub jej podtypy) mogą jednak odpowiadać częściowo odrębne mechanizmy mózgowe (De Paepe i in., 2019; Pagonabarraga i in., 2015; Stanton i in., 2013). Według badań zarówno z wymiarem spontanicznego podejmowania zachowań celowych (autoaktywacji), emocjonalnym, jak i z poznawczym aspektem apatii wiąże się zaangażowanie jąder podstawy, grzbietowo-bocznych okolic kory przedczołowej oraz ich połączeń z jądrem ogoniastym. Za wiodące symptomy apatii w domenie emocjonalnej wydają się jednak odpowiadać głównie dysfunkcja orbitalnej kory przedczołowej oraz części zakrętu obręczy położonej pod kolanem spoidła wielkiego, podczas gdy następstwem dysfunkcji grzbietowo-bocznej kory przedczołowej oraz współpracujących z nią tylnych okolic ciemieniowych są prawdopodobnie cechy apatii ujawniane przede wszystkim w domenie poznawczej (Pagonabarraga i in., 2015). Uogólnione dysfunkcje jąder podstawy, przedczołowej kory przyśrodkowej, a zwłaszcza dodatkowego pola ruchowego (*supplementary motor area*, SMA), są z kolei najczęściej opisywane w apatii z wiodącym deficytem autoaktywacji (Bonnelle i in., 2016).

Według Levy'ego (2012) dysfunkcje limbicznych okolic płatów czołowych (kory przedczołowej orbitalno-przyśrodkowej) i jąder podstawy (zwłaszcza brzuszno-prążkowia) prowadzą do apatii głównie na skutek trudności w nadawaniu wartości afektywnej określonemu kontekstowi zachowania. Z kolei dysfunkcje czołowych okolic asocjacyjnych („poznawczych” – głównie bocznych przedczołowych) i jąder podstawy (przede wszystkim jądra ogoniastego) prowadzą do ilościowej redukcji celowego zachowania wtórnie do zaburzeń strategii niezbędnych do realizacji jego programu. Nakładanie się obu mechanizmów lub bardziej uogólnione, obustronne zakłócenia funkcji neuronalnych obwodów przedczołowo-podstawnych mogą owocować najcięższymi zaburzeniami autoaktywacji.

Badania z wykorzystaniem traktografii istoty białej mózgu (*diffusion tensor imaging*, DTI) wydają się dodatkowo sugerować tendencję do asymetrii półkulowej w zakresie omawianych procesów: wykazano związek większego nasilenia deficytu autoaktywacji z dysfunkcją prawego pęczka haczykowatego, z kolei apatii w domenie poznawczej – z zakłóceniem prawopółkulowego szlaku czołowo-prążkowiowego oraz szlaków lewopółkulowych, łączących grzbietowo-boczne obszary kory przedczołowej z jądrem ogoniastym (De Paepe i in., 2019). Zależnie od analizowanej jednostki chorobowej apatia może wiązać się z różnymi wzorcami zmian w funkcjonalnym neuroobrazowaniu, np. u pacjentów z behawioralnym wariantem FTD opisano hipometabolizm m.in. w lewopółkulowych obszarach kory przedczołowej grzbietowo-bocznej, przyśrodkowej, orbitalnej oraz zakrętu obręczy, podczas gdy w AD zmiany w zakręcie obręczy były zlokalizowane prawostronnie (Fernández-Matarrubia i in., 2017). W innym badaniu u pacjentów z AD i apatią opisano z kolei obustronny hipometabolizm okolic kory wyspy i orbitalnej przedczołowej, natomiast lewostronny – w obszarze skorupy, wzgórza oraz jądra półleżącego (Jeong i in., 2018).

Podsumowanie

W aktualnej literaturze różne koncepcje zespołu apatii nadal współwystępują, powszechnie akceptuje się jednak syndromiczny charakter oraz możliwość wyodrębnienia kilku wariantów/podtypów apatii (Lanctôt i in., 2017; Lázaro-Perlado, 2019). Badania wskazują na jej wysoką częstość w chorobach neurologicznych, zwłaszcza przebiegających z uszkodzeniem kory przedczołowej i/lub jąder podstawy. Wyniki trudno niestety uogólniać m.in. ze względu na różnicowanie stosowanych kryteriów i narzędzi pomiaru apatii (np. jednowielowymiarowe), odmienność badanych populacji klinicznych oraz możliwych mechanizmów zaburzeń. Dążenia do ujednoczenia kryteriów rozpoznawania apatii oraz standaryzacji metod diagnostycznych stanowią ważny kierunek aktywności ekspertów w tej dziedzinie. Niestety w najnowszych podręcznikach diagnostycznych (*International Classification of Diseases, Eleventh Revision*, ICD-11; *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition*, DSM-5) apatia nadal uwzględniana jest jedynie jako jeden z objawów innych zaburzeń, nie zaś odrębny zespół, co może utrudniać i obniżać jej rozpoznawalność w klinice chorób mózgowia (Tay i in., 2021).

Bibliografia

- Abramzon, Y. A., Fratta, P., Traynor, B. J., Chia, R. (2020). The Overlapping Genetics of Amyotrophic Lateral Sclerosis and Frontotemporal Dementia. *Frontiers in Neuroscience*, 14, artykuł 42. <https://doi.org/10.3389/fnins.2020.00042>

- Andersson, S., Bergedalen, A. M. (2002). Cognitive correlates of apathy in traumatic brain injury. *Neuropsychiatry, Neuropsychology, & Behavioral Neurology*, *15*, 184–191.
- Andersson, S., Krogstad, J. M., Finset, A. (1999). Apathy and depressed mood in acquired brain damage: relationship to lesion localization and psychophysiological reactivity. *Psychological Medicine*, *29*, 447–456. <https://doi.org/10.1017/s0033291798008046>
- Ang, Y. S., Lockwood, P., Apps, M. A., Muhammed, K., Husain, M. (2017). Distinct Subtypes of Apathy Revealed by the Apathy Motivation Index. *Plos One*, *12*(1), artykuł e0169938. <https://doi.org/10.1037/t77043-000>
- Angelelli, P., Paolucci, S., Bivona, U., Piccardi, L., Ciurli, P., Cantagallo, A., Antonucci, G., Fasotti, L., Di Santantonio, A., Grasso, M. G., Pizzamiglio, L. (2004). Development of neuropsychiatric symptoms in poststroke patients: a cross-sectional study. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, *110*(1), 55–63. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.2004.00297.x>
- Arnould, A., Rochat, L., Azouvi, P., Van der Linden, M. (2015). Apathetic symptom presentations in patients with severe traumatic brain injury: Assessment, heterogeneity and relationships with psychosocial functioning and caregivers' burden. *Brain Injury*, *29*(13–14), 1597–1603. <https://doi.org/10.3109/02699052.2015.1075156>
- Baake, V., Coppen, E. M., van Duijn, E., Dumas, E. M., van den Bogaard, S., Scahill, R. I., Johnson, H., Leavitt, B., Durr, A., Tabrizi, S. J., Craufurd, D., Roos, R. (2018). Apathy and atrophy of subcortical brain structures in Huntington's disease: A two-year follow-up study. *NeuroImage: Clinical*, *19*, 66–70. <https://doi.org/doi:10.1016/j.nicl.2018.03.033>
- Bathgate, D., Snowden, J. S., Varma, A., Blackshaw, A., Neary, D. (2001). Behaviour in frontotemporal dementia, Alzheimer's disease and vascular dementia. *Acta Neurologica Scandinavica*, *103*, 367–378. <https://doi.org/10.1034/j.1600-0404.2001.2000236.x>
- Bayen, E., Pradat-Diehl, P., Jourdan, C., Ghout, I., Bosserelle, V., Azerad, S., Weiss, J., Joël, M., Aegerter, P., Azouvi, P. (2013). Predictors of informal care burden 1 year after a severe traumatic brain injury: results from the PariS-TBI study. *Journal of Head Trauma Rehabilitation*, *28*(6), 408–418. <https://doi.org/10.1097/htr.0b0-13e31825413cf>
- Benoit, M., Clairet, S., Koulibaly, P. M., Darcourt, J., Robert, P. H. (2004). Brain perfusion correlates of the apathy inventory dimensions of Alzheimer's disease. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, *19*(9), 864–869. <https://doi.org/10.1002/gps.1163>
- Bhatia, K. P., Marsden, C. D. (1994). The behavioural and motor consequences of focal lesions of the basal ganglia in man. *Brain: A Journal of Neurology*, *117*(4), 859–876. <https://doi.org/10.1093/brain/117.4.859>
- Bjoerke-Bertheussen, J., Ehrh, U., Rongve, A., Ballard, C., Aarsland, D. (2012). Neuropsychiatric symptoms in mild dementia with Lewy bodies and Alzheimer's disease. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, *34*(1), 1–6. <https://doi.org/10.1159/000339590>
- Bonnelle, V., Manohar, S., Behrens, T., Husain, M. (2016). Individual Differences in Premotor Brain Systems Underlie Behavioral Apathy. *Cerebral Cortex*, *26*(2), 807–819. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhv247>

- Breitve, M. H., Brønnick, K., Chwiszczuk, L. J., Hynninen, M. J., Aarsland, D., Rongve, A. (2018). Apathy is associated with faster global cognitive decline and early nursing home admission in dementia with Lewy bodies. *Alzheimer's Research & Therapy*, *10*(1), artykuł 83. <https://doi.org/10.1186/s13195-018-0416-5>
- Brett, C., Sykes, C., Pires-Yfantouda, R. (2017). Interventions to increase engagement with rehabilitation in adults with acquired brain injury: A systematic review. *Neuropsychological Rehabilitation*, *27*(6), 959–982. <https://doi.org/10.1080/09602-011.2015.1090459>
- Brodaty, H., Sachdev, P., Withall, A., Altendorf, A., Valenzuela, M., Lorentz, L. (2005). Frequency and clinical, neuropsychological and neuroimaging correlates of apathy following stroke – the Sydney Stroke Study. *Psychological Medicine*, *35*(12), 1707–1716. <https://doi.org/10.1017/S0033291705006173>
- Carnes-Vendrell, A., Deus, J., Molina-Seguín, J., Pifarré, J., Purroy, F. (2019). Depression and Apathy After Transient Ischemic Attack or Minor Stroke: Prevalence, Evolution, and Predictors. *Scientific Reports*, *9*(1), artykuł 16248. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-52721-5>
- Carrera, E., Bogousslavsky, J. (2006). The thalamus and behavior: effects of anatomically distinct strokes. *Neurology*, *66*(12), 1817–1823. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000-219679.95223.4c>
- Cummings, J. L., Mega, M., Gray, K., Rosenberg-Thompson, S., Carusi, D. A., Gornbein, J. (1994). The Neuropsychiatric Inventory: comprehensive assessment of psychopathology in dementia. *Neurology*, *44*(12), 2308–2314. <https://doi.org/10.1212/WNL.44.12.2308>
- Da Costa, R., Porto, F., Marrocos, R. (2013). Dissociation of depression from apathy in traumatic brain injury: a case report. *Dementia & Neuropsychologia*, *7*(3), 312–315. <https://doi.org/10.1590/s1980-57642013dn70300014>
- De Paepe, A., Sierpowska, J., Garcia-Gorro, C., Martinez-Horta, S., Perez-Perez, J., Kulisevsky, J., Rodriguez-Dechicha, N., Vaquer, I., Subira, S., Calopa, M., Muñoz, E., Santacruz, P., Ruiz-Idiago, J., Mareca, C., de Diego-Balaguer, R., Camara, E. (2019). White matter cortico-striatal tracts predict apathy subtypes in Huntington's disease. *Neuroimage: Clinical*, *24*, artykuł 101965. <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2019.101965>
- Derouesné, C., Lacomblez, L., Fiori, N., Gély-Nargeot, M., Bungener, C. (2012). L'apathie dans la démence frontotemporale et la maladie d'Alzheimer: existe-t-il des profils distincts ? [Apathy in frontotemporal dementia and Alzheimer's disease: are there distinct profiles?]. *Geriatric et Psychologie Neuropsychiatrie du Vieillessement*, *10*(1), 107–115. <https://doi.org/10.1684/pnv.2012.0315>
- De Witte, L., Engelborghs, S., Verhoeven, J., De Deyn, P., Mariën, P. (2008). Disrupted auto-activation, dysexecutive and confabulating syndrome following bilateral thalamic and right putaminal stroke. *Behavioural Neurology*, *19*(3), 145–151. <https://dx.doi.org/10.1155/2008/693671>
- Diehl-Schmid, J., Schmidt, E.-M., Nunnemann, S. (2013). Caregiver burden and needs in frontotemporal dementia. *Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology*, *26*(4), 221–229. <https://doi.org/10.1177/0891988713498467>

- D'Iorio, A., Vitale, C., Piscopo, F., Baiano, C., Falanga, A. P., Longo, K., Santangelo, G. (2017). Impact of anxiety, apathy and reduced functional autonomy on perceived quality of life in Parkinson's disease. *Parkinsonism & Related Disorders*, *43*, 114–117. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2017.08.003>
- Douven, E., Kohler, S., Schievink, S. (2017). Temporal associations between fatigue, depression, and apathy after stroke: results of the cognition and affect after stroke, a prospective evaluation of risks study. *Cerebrovascular Diseases*, *44*, 330–337. <https://doi.org/10.1159/000481577>
- Drevets, W. (1999). Prefrontal cortical-amygdalar metabolism in major depression. *Annals of the New York Academy of Sciences*, *877*, 614–637. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.1999.tb09292.x>
- Drevets, W., Price, J., Bardgett, M., Reich, T., Todd, R., Raichle, M. (2002). Glucose metabolism in the amygdala in depression: relationship to diagnostic subtype and plasma cortisol levels. *Pharmacology Biochemistry and Behaviour*, *71*(3), 431–447. [https://doi.org/10.1016/S0091-3057\(01\)00687-6](https://doi.org/10.1016/S0091-3057(01)00687-6)
- Drevets, W., Videen, T., Price, J., Preskorn, S., Carmichael, S., Raichle, M. (1992). A functional anatomical study of unipolar depression. *The Journal of Neuroscience*, *12*, 3628–3641. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.12-09-03628.1992>
- Fernández-Matarrubia, M., Matías-Guiu, J., Cabrera-Martín, M., Moreno-Ramos, T., Valles-Salgado, M., Carreras, J., Matías-Guiu, J. (2017). Different apathy clinical profile and neural correlates in behavioral variant frontotemporal dementia and Alzheimer's disease. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, *33*(1), 141–150. <https://doi.org/10.1002/gps.4695>
- Fisher, C. (1983). Honored guest presentation: abulia minor vs agitated behavior. *Clinical Neurosurgery*, *31*, 9–31. https://doi.org/10.1093/neurosurgery/31.cn_suppl_1.9
- Flavell, J., Nestor, P. (2022). A Systematic Review of Apathy and Depression in Progressive Supranuclear Palsy. *Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology*, *35*(3), 280–292. <https://doi.org/10.1177/0891988721993545>
- 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*, *32*(1), 9–16. <https://doi.org/10.1007/s10072-010-0439-6>
- Guild, E., Levine, B. (2015). Functional Correlates of Midline Brain Volume Loss in Chronic Traumatic Brain Injury. *Journal of the International Neuropsychological Society*, *21*(8), 650–655. <https://doi.org/10.1017/s1355617715000600>
- Habib, M. (2004). Athymhormia and Disorders of Motivation in Basal Ganglia Disease. *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, *16*(4), 509–524. <https://doi.org/10.1176/JNP.16.4.509>
- Hama, S., Yamashita, H., Shigenobu, M., Watanabe, A., Hiramoto, K., Kurisu, K., Yamawaki, S., Kitaoka, T. (2007). Depression or apathy and functional recovery after stroke. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, *22*(10), 1046–1051. <https://doi.org/10.1002/gps.1866>
- Ishizaki, J., Mimura, M. (2011). Dysthymia and apathy: diagnosis and treatment. *Depression Research and Treatment*, artykuł ID 893905, 1–7. <https://doi.org/10.1155/2011/893905>

- Jaracz, J. (2008). Anatomia depresji w świetle wyników badań neuroobrazowych. *Psychiatria Polska*, 42(6), 875–888.
- Jeong, H., Kang, I., Im, J. J., Park, J. S., Na, S. H., Heo, Y., Yang, Y., Chung, Y. A., Song, I. U. (2018). Brain Perfusion Correlates of Apathy in Alzheimer's Disease. *Dementia and Neurocognitive Disorders*, 17(2), 50–56. <https://doi.org/10.12779/dnd.2018.17.2.50>
- Jorge, R., Starkstein, S., Robinson, R. (2010). Apathy following Stroke. *The Canadian Journal of Psychiatry*, 55(6), 350–354. <https://doi.org/10.1177/070674371005500603>
- Krishnamoorthy, A., Craufurd, D. (2011). Treatment of Apathy in Huntington's Disease and Other Movement Disorders. *Current Treatment Options in Neurology*, 13, 508–519. <https://doi.org/10.1007/s11940-011-0140-y>
- Lancôt, K. L., Agüera-Ortiz, L., Brodaty, H., Francis, P. T., Geda, Y. E., Ismail, Z., Marshall, G. A., Mortby, M. E., Onyike, C. U., Padala, P. R., Politis, A. M., Rosenberg, P. B., Siegel, E., Sultzer, D. L., Abraham, E. H. (2017). Apathy associated with neurocognitive disorders: Recent progress and future directions. *Alzheimer's & Dementia*, 13, 84–100. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2016.05.008>
- Laplane, D., Baulac, M., Widlöcher, D., Dubois, B. (1984). Pure psychic akinesia with bilateral lesions of basal ganglia. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 47(4), 377–385. <https://doi.org/10.1136%2Fjnnp.47.4.377>
- Lázaro-Perlado, F. (2019). Apathy: A Conceptual Review. *Current Psychiatry Research and Reviews*, 15, 88–104. <http://dx.doi.org/10.2174/1573400515666190306150306>
- Le Heron, C., Apps, M., Husain, M. (2018). The anatomy of apathy: A neurocognitive framework for amotivated behaviour. *Neuropsychologia*, 118(Pt B), 54–67. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2017.07.003>
- Leśniak, M., Roessler-Górecka, M., Członkowska, A., Seniów, J. (2022). Clinical significance of self-descriptive apathy assessment in patients with neurological form of Wilson's disease. *Neurological Sciences*, 43(2), 1385–1394. <https://doi.org/10.1007/s10072-021-05366-0>
- Levy, M. L., Cummings, J. L., Fairbanks, L. A., Masterman, D., Miller, B. L., Craig, A. H., Paulsen, J. S., Litvan, I. (1998). Apathy is not depression. *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, 10(3), 314–319. <https://doi.org/10.1176/jnp.10.3.314>
- Levy, R. (2012). Apathy: a pathology of goal-directed behaviour. A new concept of the clinic and pathophysiology of apathy. *Revue Neurologique*, 168(8), 585–597. <https://doi.org/10.1016/j.neurol.2012.05.003>
- Levy, R., Dubois, B. (2006). Apathy and the functional anatomy of the prefrontal cortex-basal ganglia circuits. *Cerebral Cortex*, 16(7), 916–928. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhj043>
- Lillo, P., Mioshi, E., Zoing, M., Kiernan, M., Hodges, J. (2011). How common are behavioural changes in amyotrophic lateral sclerosis? *Amyotrophic Lateral Sclerosis*, 12(1), 45–51. <https://doi.org/10.3109/17482968.2011.639376>
- Litvan, I., Mega, M., Cummings, J., Fairbanks, L. (1996). Neuropsychiatric aspects of progressive supranuclear palsy. *Neurology*, 47, 1184–1189. <https://doi.org/10.1212/WNL.47.5.1184>

- Ma, L. (2020). Depression, anxiety, and apathy in mild cognitive impairment: Current perspectives. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 12, artykuł 9. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2020.00009>
- Madhusoodanan, S., Ting, M., Farah, T., Ugur, U. (2015). Psychiatric aspects of brain tumors: A review. *World Journal of Psychiatry*, 5(3), 273–285. <https://doi.org/10.5498/wjp.v5.i3.273>
- Marin, R. (1990). Differential diagnosis and classification of apathy. *American Journal of Psychiatry*, 147(1), 22–30. <https://doi.org/10.1176/ajp.147.1.22>
- Marin, R. (1991). Apathy: a neuropsychiatric syndrome. *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, 3(3), 243–254. <https://doi.org/10.1176/jnp.3.3.243>
- Marin, R., Wilkosz, P. (2005). Disorders of diminished motivation. *The Journal of Head Trauma Rehabilitation*, 20(4), 377–388. <https://doi.org/10.1097/00001199-200507000-00009>
- Marin, R. S., Biedrzycki, R. C., Firinciogullari, S. (1991). Reliability and validity of the Apathy Evaluation Scale. *Psychiatry Research*, 38(2), 143–162. [https://doi.org/10.1016/0165-1781\(91\)90040-v](https://doi.org/10.1016/0165-1781(91)90040-v)
- McFarland, B., Klein, D. (2009). Emotional reactivity in depression: diminished responsiveness to anticipated reward but not to anticipated punishment or to nonreward or avoidance. *Depression and Anxiety*, 26(2), 117–122. <https://doi.org/10.1002/da.20513>
- Mele, B., Van, S., Holroyd-Leduc, J., Ismail, Z., Pringsheim, T., Goodarzi, Z. (2020). Diagnosis, treatment and management of apathy in Parkinson's disease: a scoping review. *BMJ Open*, 10(9), artykuł e037632. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2020-037632>
- Merrilees, J., Dowling, G., Hubbard, E., Mastick, J., Ketelle, R., Miller, B. (2013). Characterization of apathy in persons with frontotemporal dementia and the impact on family caregivers. *Alzheimer Disease and Associated Disorders*, 27(1), 62–67. <https://doi.org/10.1097/wad.0b013e3182471c54>
- Millar, D., Griffiths, P., Zermansky, A., Burn, D. (2006). Characterizing behavioral and cognitive dysexecutive changes in progressive supranuclear palsy. *Movement Disorders*, 21(2), 199–207. <https://doi.org/10.1002/mds.20707>
- Miller, D. S., Robert, P., Ereshefsky, L., Adler, L., Bateman, D., Cummings, J., DeKosky, S. T., Fischer, C. E., Husain, M., Ismail, Z., Jaeger, J., Lerner, A. J., Li, A., Lyketsos, C. G., Manera, V., Mintzer, J., Moebius, H. J., Mortby, M., Meulien, D., [...] Lanctôt, K. L. (2021). Diagnostic criteria for apathy in neurocognitive disorders. *Alzheimer's & Dementia: The Journal of the Alzheimer's Association*, 17(12), 1892–1904. <https://doi.org/10.1002/alz.12358>
- Monsalve, C., B., Guitart, B. M., López, R., Vilasar, B. A., Quemada, J. (2012). Perfil psicopatológico de pacientes con traumatismo craneoencefálico evaluados mediante el Inventario Neuropsiquiátrico [Psychopathological evaluation of traumatic brain injury patients with the Neuropsychiatric Inventory]. *Revista de Psiquiatría y Salud Mental*, 5(3), 160–166.
- Motomura, K., Kawamura, A., Ohka, F., Aoki, K., Nishikawa, T., Yamaguchi, J., Kibe, Y., Shimizu, H., Maeda, S., Saito, R. (2023). Predictive factors of post-operative apathy

- in patients with diffuse frontal gliomas undergoing awake brain mapping. *Journal of Neuropsychology*, 18(S1), 73–84. <https://doi.org/10.1111/jnp.12345>
- Naarding, P., Janzing, J., Eling, P., van der Werf, S., Kremer, B. (2009). Apathy is not depression in Huntington's disease. *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, 21, 266–270. <https://doi.org/10.1176/jnp.2009.21.3.266>
- Nobis, L., Husain, M. (2018). Apathy in Alzheimer's disease. *Current Opinion in Behavioral Sciences*, 22, 7–13. <https://doi.org/10.1016/j.cobeha.2017.12.007>
- Pachi, I., Koros, C., Simitsi, A., Papadimitriou, D., Bougea, A., Prentakis, A., Papagianakis, N., Bozi, M., Antonelou, R., Angelopoulou, E., Beratis, I., Stamelou, M., Trapali, X., Papageorgiou, S., Stefanis, L. (2021). Apathy: An underestimated feature in GBA and LRRK2 non-manifesting mutation carriers. *Parkinsonism and Related Disorders*, 91, 1–8. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2021.08.008>
- Pagonabarraga, J., Kulisevsky, J., Strafella, A., Krack, P. (2015). Apathy in Parkinson's disease: clinical features, neural substrates, diagnosis, and treatment. *The Lancet Neurology*, 14(5), 518–531. [https://doi.org/10.1016/s1474-4422\(15\)00019-8](https://doi.org/10.1016/s1474-4422(15)00019-8)
- Peng, Y., Shao, Ch., Gong, Y., Wu, X., Tang, W., Shi, S. (2015). Relationship between apathy and tumor location, size, and brain edema in patients with intracranial meningioma. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, 11, 1685–1693. <https://doi.org/10.2147/ndt.s85288>
- Pluck, G., Brown, R. (2002). Apathy in Parkinson's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 73, 636–642. <https://doi.org/10.1136/jnnp.73.6.636>
- Pont-Sunyer, C., Hotter, A., Gaig, C., Seppi, K., Compta, Y., Katzenschlager, R., Mas, N., Hofeneder, D., Brücke, T., Bayés, A., Wenzel, K., Infante, J., Zach, H., Pirker, W., Posada, I. J., Álvarez, R., Ispierto, L., De Fàbregues, O., Callén, A., [...] Tolosa, E. (2015). The Onset of Nonmotor Symptoms in Parkinson's disease (The ONSET PD Study). *Movement Disorders*, 30, 229–237. <https://doi.org/10.1002/mds.26077>
- Radakovic, R., Abrahams, S. (2014). Developing a new apathy measurement scale: Dimensional Apathy Scale. *Psychiatry Research*, 219(3), 658–663. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2014.06.010>
- Radakovic, R., Davenport, R., Starr, J., Abrahams, S. (2018). Apathy dimensions in Parkinson's disease. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 33(1), 151–158. <https://doi.org/10.1002/gps.4697>
- Radakovic, R., Stephenson, L., Colville, S., Swingler, R., Chandran, S., Abrahams, S. (2016). Multidimensional apathy in ALS: validation of the Dimensional Apathy Scale. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 87(6), 663–669.
- Radakovic, R., Stephenson, L., Newton, J., Crockford, C., Swingler, R., Chandran, S., Abrahams, S. (2017). Multidimensional Apathy and Executive Dysfunction in Amyotrophic Lateral Sclerosis. *Cortex*, 94, 142–151. <https://doi.org/10.1016/j.cortex.2017.06.023>
- Ready, R., Mathews, M., Leserman, A., Paulsen, J. (2008). Patient and caregiver quality of life in Huntington's disease. *Movement Disorders*, 23(5), 721–726. <https://doi.org/10.1002/mds.21920>

- Robert, P., Lanctôt, K., Agüera-Ortiz, L., Aalten, P., Bremond, F., Defrancesco, M., Hanon, C., David, R., Dubois, B., Dujardin, K., Husain, M., König, A., Levy, R., Mantua, V., Meulien, D., Miller, D., Moebius, H., Rasmussen, J., Robert, G., [...] Manera, V. (2018). Is it time to revise the diagnostic criteria for apathy in brain disorders? The 2018 international consensus group. *European Psychiatry*, 54, 71–76. <https://doi.org/10.1016/j.eurpsy.2018.07.008>
- Robert, P., Onyike, C. U., Leentjens, A. F., Dujardin, K., Aalten, P., Starkstein, S., Verhey, F. R., Yessavage, J., Clement, J. P., Drapier, D., Bayle, F., Benoit, M., Boyer, P., Lorca, P. M., Thibaut, F., Gauthier, S., Grossberg, G., Vellas, B., Byrne, J. (2009). Proposed diagnostic criteria for apathy in Alzheimer's disease and other neuropsychiatric disorders. *European Psychiatry*, 24(2), 98–104. <https://doi.org/10.1016/j.eurpsy.2008.09.001>
- Santa, N., Sugimori, H., Kusuda, K., Yamashita, Y., Ibayashi, S., Iida, M. (2008). Apathy and functional recovery following first-ever stroke. *International Journal of Rehabilitation Research*, 31(4), 321–326. <https://doi.org/10.1097/MRR.0b013e3282fc0f0e>
- Seniów, J., Komajda, R., Zaborski, J. (2005). Zespół apatii w konsekwencji uszkodzenia mózgu – trudny problem neurorehabilitacji. *Rehabilitacja Medyczna*, 9(2), 15–19.
- Sockeel, P., Dujardin, K., Devos, D., Denève, C., Destée, A., Defebvre, L. (2006). The Lille apathy rating scale (LARS), a new instrument for detecting and quantifying apathy: validation in Parkinson's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 77(5), 579–584. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2005.075929>
- Stanton, B., Leigh, P., Howard, R., Barker, G., Brown, R. (2013). Behavioural and emotional symptoms of apathy are associated with distinct patterns of brain atrophy in neurodegenerative disorders. *Journal of Neurology*, 260(10), 2481–2490. <https://doi.org/10.1007/s00415-013-6989-9>
- Starkstein, S., Fedoroff, J., Price, T., Leiguarda, R., Robinson, R. (1993). Apathy following cerebrovascular lesions. *Stroke*, 24(11), 1625–1630. <https://doi.org/10.1161/01.str.24.11.1625>
- Starkstein, S., Manes, F. (2000). Apathy and depression following stroke. *CNS Spectrums*, 5(3), 43–50. <https://doi.org/10.1017/s1092852900012955>
- Starkstein, S., Mayberg, H., Preziosi, T., Andrezejewski, P., Leiguarda, R., Robinson, R. (1992). Reliability, validity, and clinical correlates of apathy in Parkinson's disease. *Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, 4(2), 134–139. <https://doi.org/10.1176/jnp.4.2.134>
- Starkstein, S., Merello, M., Jorge, R., Brockman, S., Bruce, D., Power, B. (2009). The syndromal validity and nosological position of apathy in Parkinson's disease. *Movement Disorders*, 24(8), 1211–1216. <https://doi.org/10.1002/mds.22577>
- Starkstein, S., Pahissa, J. (2014). Apathy following traumatic brain injury. *The Psychiatric Clinics of North America*, 37(1), 103–112. <https://doi.org/10.1016/j.psc.2013.10.002>
- Starkstein, S., Petracca, G., Chemerinski, E., Kremer, J. (2001). Syndromic validity of apathy in Alzheimer's disease. *The American Journal of Psychiatry*, 158(6), 872–877. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.158.6.872>

- Steffens, D. C., Fahed, M., Manning, K. J., Wang, L. (2022). The neurobiology of apathy in depression and neurocognitive impairment in older adults: a review of epidemiological, clinical, neuropsychological and biological research. *Translational Psychiatry*, 12(1), artykuł 525. <https://doi.org/10.1038/s41398-022-02292-3>
- Stuss, D. (2011). Functions of the frontal lobes: relation to executive functions. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 17(5), 759–765. <https://psycnet.apa.org/doi/10.1017/S1355617711000695>
- Stuss, D., Benson, F. (1986). *The Frontal Lobes*. Raven Press.
- Stuss, D., van Reekum, R., Murphy, K. (2000). Differentiation of states and causes of apathy. W: J. Borod (red.), *The neuropsychology of emotion* (s. 340–352). Oxford University Press.
- Tay, J., Morris, R., Markus, H. (2021). Apathy after stroke: Diagnosis, mechanisms, consequences, and treatment. *International Journal of Stroke*, 16(5), 510–518. <https://doi.org/10.1177/1747493021990906>
- Tay, J., Morris, R., Tuladhar, A., Husain, M., de Leeuw, F., Markus, H. (2020). Apathy, but not depression, predicts all-cause dementia in cerebral small vessel disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 91(9), 953–959. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2020-323092>
- Theleritis, C. (2017). Pharmacological and Nonpharmacological Treatment for Apathy in Alzheimer Disease: A systematic review across modalities. *The Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology*, 30(1), 26–49. <https://doi.org/10.1177/0891988716678684>
- Thompson, J., Harris, J., Sollom, A. (2012). Longitudinal evaluation of neuropsychiatric symptoms in Huntington's disease. *Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, 24, 53–60. <https://doi.org/10.1176/appi.neuropsych.11030057>
- Zarandy, J., Yoon, S., Saravanan, S., Das, S., Thomas, S. (2023). Differential Diagnostic Considerations in a Patient With New Onset Apathy: A Case Study on Frontal Lobe Glioblastoma Multiforme. *The Journal of Integrated Primary Care*, 1(1), artykuł 3. <https://digitalcommons.pcom.edu/jipc/vol1/iss1/3>
- Zoon, T., van Rooijen, G., Balm, G., Bergfeld, I., Daams, J., Krack, P., Denys, D., de Bie, R. (2021). Apathy Induced by Subthalamic Nucleus Deep Brain Stimulation in Parkinson's Disease: A Meta-Analysis. *Movement Disorders*, 36(2), 317–326. <https://doi.org/10.1002/mds.28390>

Podziękowania

Pragnę serdecznie podziękować Pani prof. dr hab. Joannie Seniów za inspirację oraz wsparcie podczas realizacji prac poświęconych zagadnieniu apatii.