

DEMANSI VE DEPRESYONU OLMAYAN PARKİNSONLU HASTALARDA APATİ SEMPTOMLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ

*The Assessment of Apathy Symptoms in Parkinson's Disease Patients
without Dementia and Depression*

Murat GÜLTEKİN¹, Ayten EKİNCİ¹

¹ Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji A.D., KAYSERİ, TÜRKİYE

ÖZ

ABSTRACT

Giriş: Parkinson hastalığı (PH) olan hastalar ile yapılan çalışmalarda, apati görülme sıklığı %7'den %75'lere kadar farklı oranlarda bulunmuştur. Bu farklılığın nedeni, çalışmalarda kullanılan kriterlerin farklı olmasından kaynaklanmaktadır. Bu çalışmanın amacı; demans ve depresyonu olmayan idiopatik PH'li hastalarda apati semptomlarını değerlendirmektir.

Gereç ve Yöntem: Demans ve depresyonu olmayan 87 hasta çalışmaya alındı. Hastalar için Apati Değerlendirme Ölçeği (ADÖ) skoru ve diğer testler kullanıldı. Hastalar Hoehn & Yahr (H & Y) evreye göre sınıflandırıldı. H & Y evresi 1-2,5 olan hastalar grup 1 olarak, H & Y evre 3-5 arasında olan hastalar ise grup 2 olarak sınıflandırıldı. Ardından gruplar arasında karşılaştırma yapıldı.

Bulgular: Hasta grubunun yaş ortalaması 61,8 idi. Gruplara bakılmaksızın, PH'li hastaların %75,9'unda apati bulundu. İlave olarak, ADÖ testi ortalama puanı; Grup 2'de anlamlı derecede daha yüksek bulundu (%93,1). PH'li hastalarda, demans ve depresyon olmaksızın yüksek bir apati skoru olduğunu gösterildi.

Sonuç: PH'li hastalarda apati sık görülen bir durumdur ve günlük yaşam aktivitelerinde olumsuz bir etkiye neden olmaktadır. Bundan dolayı Parkinson hastası tedavi öncesi apati semptomları hakkında sorgulanmalıdır.

Introduction: The prevalence of apathy in Parkinson's Disease (PD) patients has been reported to range between 7 % to 70 % in previous studies. This variability originates from the use of different criterias for determining apathy. The aim of this study was to evaluate apathy symptoms in idiopathic PD patients without dementia and depression.

Material and Methods: Eighty-seven patients without dementia and depression were included in this study. Apathy Evaluation Scale (AES) score and other tests were used. Patients were classified according to Hoehn & Yahr (H&Y) stages. Patients who were in H&Y stage 1-2.5 were classified as group 1 and patients who were in H&Y stage 3-5 were classified as group 2. The groups were compared accordingly.

Results: The mean age of the patients was 61.8. Apathy was found in 75.9 % of the patients. Also, the AES test mean score was significantly higher in PD patients in group 2 (93.1%). We showed that PD patients without dementia and depression have a high apathy score.

Conclusion: Apathy is a common condition in patients with PD and is associated with a reduction in the performance of daily activities. Thus, every patient with PD should be questioned about apathy symptoms before treatment is prescribed.

Anahtar Kelimeler: Parkinson hastalığı, apati, günlük yaşam aktivitesi

Keywords: Parkinson's disease, apathy, daily life activity



Yazışma Adresi / Correspondence:
Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji A.D., KAYSERİ, TÜRKİYE
Telefon: 0352 207666-21758
Geliş Tarihi / Received: 23.05.2017

Dr. Murat GÜLTEKİN
Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji A.D., KAYSERİ, TÜRKİYE
E-posta: drmgultekin@gmail.com
Kabul Tarihi / Accepted: 15.08.2017

GİRİŞ

Parkinson hastalığında (PH) bradikinezi, tremor ve rijidite gibi kardinal motor semptomlar ile birlikte günlük yaşam aktivitesini (GYA) olumsuz etkileyen non-motor semptomlarda (NMS) bulunur. NMS'ler sık görülmesine rağmen motor semptomlar tarafından gölgelenir ve tedavi eden hekimin gözünden kaçabilir. Son dönemlerde yapılan çalışmalar, NMS'lerin oldukça sık görüldüğünü ve özellikle hastalığın ileri dönemlerinde hastanın yaşam kalitesi üzerindeki ciddi olumsuz etki yaptığını göstermiştir (1). NMS'ler içinde apati sıklıkla bildirilen bir nöropsikiyatrik semptomdur. Apati; azalmış duygusal ifadeyle beraber hedef odaklı davranış ve kognisyonda motivasyon eksikliği ile karakterize durum olarak tanımlanır (3). Sıklıkla depresyon ve anksiyete bozukluğu ile beraber bulunmakla beraber depresyondan bağımsız olarak da apati semptomları tanımlanmıştır. PH'de hastalık evresi arttıkça apati sıklığında artış olduğu gösterilmiştir (4).

PH'de apatinin yaygınlığı ve klinik sonuçları tartışmalıdır. PH'de apati prevalans tahminleri kullanılan klinik ölçüte göre değişebilir (4). Çalışmalarda bu oranların %16.5 ila %60 arasında olduğu bildirilmektedir (5). Tedavi almamış erken dönem PH'li hastalarda bile apati görülme sıklığının %11'den fazla olduğu bildirilmiştir (6). Bununla beraber apati ile motor defisitler arasında basit bir korelasyon olmadığı da rapor edilmiştir (7). Ayrıca apatinin depresyon, anhedoni ve demans ile örtüşmesi gerçek prevalans oranını etkilemektedir. Apati, PH'li hastaların GYA üzerinde, tedavinin etkinliği ve hastalığın uzun dönem seyri üzerinde olumsuz etkilere sahiptir. Bu yüzden apatinin tanınması ve tedavisinin düzenlenmesi önem arz etmektedir.

Bu çalışmanın amacı; demansı ve depresif semptomları olmayan PH'li hastalarda apati sıklığını ortaya koymak ve Hoehn-Yahr (H&Y) evrelemesine göre apati semptomunun hangi sıklıkta görüldüğünü tespit etmektir.

HASTALAR VE YÖNTEM

Örneklem

Çalışmaya Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji polikliniğinde takip edilmekte olan Birleşik Krallık Beyin Bankası Parkinson Hastalığı tanı kriterlerine göre idiopatik PH tanısı almış 36-86 yaş aralığında 87 gönüllü hasta katılmıştır. Çalışmanın dışlama kriterleri; bilişsel bozukluk ve depresyon, anti-depresan ilaç kullanımı, tiroid hastalığı, geçirilmiş serebrovasküler hastalık, derin beyin stimülasyonu, apomorfın veya duodopa intestinal jel infüzyonu alımı ve vitamin eksikliği olarak belirlenmiştir.

Bu çalışma 01.04.2016 tarih ve 2016/246 numaralı Erciyes Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır. Veriler, çalışmanın amacı hakkında bilgi verilerek ve katılımcıların yazılı onamları alınarak gönüllülük esasına göre elde edilmiştir.

Katılımcılara ilk olarak bilişsel durumlarını saptamak için Standardize Mini Mental Test (SMMT) uygulanmıştır. SMMT puanının 22'den aşağı ve depresyonu olan hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir. Çalışma kriterlerini karşılayan hastalar demografik bilgi formunu doldurmuşlardır. Demografik bilgi formunda yer alan hasta ile ilgili bilgiler hasta ve/veya yakınlarından yüz yüze görüşme yöntemiyle alınmıştır. Hastanın kliniğiyle ilgili çalışma için gerekli bilgiler ise nörolog tarafından eklenmiştir. İzleyen aşamada Apati Değerlendirme Ölçeği (ADÖ) ölçeği uygulanmıştır. Bu çalışmada hasta yakınlarından bilgi alınarak psikolog tarafından ölçeğin "klinisyen formu" kullanılmıştır. Analizlerde ADÖ testinde 24 ve üzeri puanlar "apati var"; 24'den az puanlar ise "apati yok" kabul edilmiştir. Uygulama yaklaşık 20 dakika (10 dakika SMMT; 5 dakika onam formu ve demografik bilgi formu; 5 dakika ADÖ) sürmüştür.

Veri Toplama Araçları

Demografik Bilgi Formu: Çalışmanın amacına uygun olarak dahil edilme kriterlerini karşılayan hastaların yaş, cinsiyet, eğitim düzeyi ve diğer demografik

bilgilerine ulaşabilmek amacıyla araştırmacılar tarafından hazırlanan bir form uygulanmıştır. Mevcut form ile demografik bilgilerin yanında, hastaların PH süresi, Hoehn-Yahr (H&Y) klinik evrelemesi ile ilgili klinik bilgilerde sorgulanarak kaydedilmiştir.

Standardize Mini Mental Test (SMMT): Test Folstein ve arkadaşları tarafından 1975 yılında geliştirilmiştir. Bilişsel performansı değerlendirebilmek amacıyla oldukça yaygın kullanılan standardize bir testtir. Zaman ve mekan oryantasyonu, kayıt hafıza, dikkat, hatırlama ve dil alanları olmak üzere 5 alt bölümden oluşmaktadır. SMMT' nin Türkçe uyarlama ve geçerlilik çalışması Güngen ve arkadaşları (8) tarafından yapılmıştır. Testten alınabilecek en düşük puan 0, en yüksek puan 30'dur. 24-30 puan arası "normal sınırlarda", 20-23 arası "hafif kognitif bozukluk", 10-19 arası "orta kognitif bozukluk", 0-9 arası ise "ileri kognitif bozukluk" olarak değerlendirilmektedir.

Apati Değerlendirme Ölçeği (ADÖ): Marin ve arkadaşları tarafından geliştirilen ölçek, bireylerin günlük yaşamdaki hobileri ve uğraşlarına, bunlardan zevk almasına odaklanmakta ve bu alanlardaki yitimini ölçmektedir. ADÖ'nün Türkçe uyarlama ve geçerlilik çalışması Gülseren ve arkadaşları tarafından yapılmıştır (9). Ölçeğin hem "kendini değerlendirme" hem de "klinisyen" formu vardır. 18 madde bulunan ölçekte değerlendirme son 4 hafta dikkate alınarak yapılmaktadır. Ölçekten alınabilecek en düşük puan 18, en yüksek puan 72'dir. Ölçeğin Türkçe versiyonunda herhangi bir kesme puanı belirlenmemiştir.

İstatistiksel Analiz

Verilerin normal dağılım gösterip göstermediği değerlendirilirken Shapiro-Wilks test istatistiği uygulanmıştır. Normal dağılıma uymayan değişkenlerin karşılaştırmasında iki bağımsız grup karşılaştırmasında Mann-Whitney U test istatistiği kullanılmıştır. Normal dağılıma uygun olanları karşılaştırmasında bağımsız gruplar için t-testi, kategorik verilerin karşılaştırmasında Pearson Ki-kare testi kullanılmıştır. Daha sonra Monte Carlo düzeltmesi

uygulanmıştır. Tanımlayıcı istatistik olarak ortalama \pm SD ve medyan 25 ve 75 persentil değerleri verilmiştir. Analizler Sosyal Bilimler için İstatistik Paket Programı 22.0 (SPSS 22.0) kullanılarak yürütülmüştür.

BUGULAR

Bu çalışmaya 56'sı erkek ve 31'i kadın olmak üzere toplam 87 PH'li birey katılmıştır. Hastalar H&Y evrelerine göre iki gruba ayrılmıştır. H&Y evre 1-2,5 arasında 58 hasta (Grup 1), evre 3-5 arasında ise 29 hasta (Grup 2) yer almıştır. Gruplar arasında yaş ve cinsiyet dağılımı açısından anlamlı fark saptanmamıştır ($p= 0.105$). Grup 1'de hastaların yaş ortalaması 61,13 iken, Grup 2'de 65,43 bulunmuştur. Hastalara ait demografik veriler Tablo 1'de gösterilmiştir.

Tablo 1: Katılımcıların Demografik Özellikleri

| n: 87 | Ortalama | Standart Sapma |
|----------|----------|----------------|
| Yaş | 61.84 | 10.53 |
| | n | % |
| Cinsiyet | | |
| Kadın | 31 | 35.6 |
| Erkek | 56 | 64.6 |
| Grup | | |
| 1 | 58 | 66.7 |
| 2 | 29 | 33.3 |
| Apati | | |
| Var | 66 | 75.9 |
| Yok | 21 | 24.1 |

Hastaların testlerden aldıkları puanların ortalama ve standart sapma değerleri Tablo 2'de sunulmuştur. Grup 1'de ortalama ADÖ skoru 29.93 iken Grup 2'de ise 44.87 bulunmuş ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.

Tablo 2: Testlerin Ortalama ve Standart Sapma Değerleri

| Testler | Ortalama | Standart Sapma |
|---------|----------|----------------|
| MMSE | 25,10 | 4,01 |
| ADÖ | 34,18 | 11,98 |

Sonuçlara göre ADÖ puanları ile gruplar arasında bir ilişki vardır. Apati semptomları yönünden incelendiğinde, 66 hastada apati tespit edilirken, 21 olguda apati tespit edilmemiştir. Hastalar H&Y evrelemesine göre iki gruba ayrıldığında Grup 1'deki hastaların %67.2 (39/58)'de; Grup 2'de ise % 93.1 (27/29) apati semptomları bulunmuştur. Grup farkı gözetilmeksizin bütün hastalar değerlendirmeye alındığında apatisi olan hasta oranı %75.9 (66/87) bulunmuştur (Tablo 3). Bu durum hastalık süresi ve evresi arttıkça hastalardaki apati semptomlarının arttığını göstermektedir. Ayrıca hastaların yaşı arttıkça apati görülme sıklığında da artış olmaktadır.

Tablo -3: Ki-kare Sonuçları

| Grup | Apati | | Toplam | X ² | sd | P |
|--------|-------|-----|--------|----------------|----|--------|
| | Var | Yok | | | | |
| 1 | 39 | 19 | 58 | 5.72 | 1 | 0.017* |
| 2 | 27 | 2 | 29 | | | |
| Toplam | 66 | 21 | | | | |

*p<0.001

TARTIŞMA

Bizim çalışmamız, depresyonu ve demansı olmayan PH'li hastaların çoğunda (%75,9) apati varlığını gösterdi. Özellikle H&Y evre 3-5 arasında bu oran daha da artmaktaydı (%93,1). Hastalığın şiddeti arttıkça apati sıklığında ve ADÖ skorlarında artış meydana gelmekteydi. Elde ettiğimiz bu veri; PH'deki doğal progresyonu gösteren Braak evrelemesindeki yayılım paterni ile uyum göstermektedir. Hastalık beyin sapından kortekse doğru ilerledikçe, kortiko-striatal yollar etkilenmekte ve apati semptomlarında artış meydana gelmektedir.

PH'li hastalarda yapılan çalışmalarda apati sıklığının %7 den %70'e kadar farklı oranlarda olduğu gösterilmiştir (10-13). Çalışmalarda bu kadar büyük farkların olması; kullanılan ölçeklerin farklı olması, hastaların farklı evrede olması ve apatiye eşlik eden depresyondan kaynaklanmaktadır. PH'li hastalarda

yapılan çalışmalarda, apatisi olan hastaların %36'sında depresyon saptanmakla birlikte ayrıca demans görülmesinde artış olduğu gösterilmiştir (10,14). Bu özelliklerden dolayı; demansı ve depresif semptomları olan hastaları çalışmaya dahil etmedik. Sonrasında hastaları, hastalık şiddetine göre gruplara ayırarak apati varlığını araştırdık. Bundan dolayı elde ettiğimiz sonucun daha objektif olduğunu düşünüyoruz.

PH'li hastalardaki apatiyi değerlendiren güncel bir meta analizdeki verilere göre hastaların yaşı arttıkça apati sıklığında da artış olduğu gösterilmiştir. Kadın veya erkek cinsiyet lehine bir artış olmadığı da saptanmıştır. Bu meta analizde (PH'li hasta sayısı:5388) hastaların %39.8 de apati saptanmıştır. Bu hastalarda komorbid depresyon varlığı, motor skorlarda yükseklik ve hastalık dizabilitesinde artış saptanırken SMMT skorlarında düşüklük olduğu gösterilmiştir. Yine bu yazıdaki verilere göre yüksek doz dopamin agonisti kullanan hastalarda apati görülme sıklığının daha az olduğu belirlenmiştir. Bunun tersine yüksek doz levodopa kullanan hastalarda ise apati skorlarının daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Depresyonu ve kognitif bozukluğu olmayan hastalar (sayı:1033) göz önüne alındığında apati sıklığı %22,6 bulunmuştur (2). Bizim çalışmada bu oranı daha yüksek bulduk. Bu kadar fark olması, hasta sayımızın az olması ve çalışmaya aldığımız grubun heterojen olmasından kaynaklanabilir.

Apatisi olan PH'li hastalarda yapılan PET çalışmasında bilateral orbitofrontal korteks, posterior singulat korteks, striatum, talamus ve dorsolateral prefrontal korteks de D2/D3 dopamin bağlanmasında artış olduğu gösterilmiştir. Bu bulgular; apatisi hastaların mezokortikolimbik dopaminerjik dejenerasyon sonucu muhtemelen daha düşük tonik dopamin seviyelerine sahip olduğunu desteklemektedir (15,16). Ayrıca; bu bulgu hastalığın progresyon gösterdikçe PH'deki apati görülme sıklığındaki artışı da izah etmektedir. Birçok çalışmada hastalığın farklı evrelerinde kognitif, limbik ve motor semptomlar için farklı kortiko-striatal döngülerin etkilendiği gösterilmiştir (17,18). Anatomik

olarak; ödül, motivasyon ve duygulanım regülasyonu için ventromedial prefrontal korteks, hipokampus ve amigdala bölgesinden primer olarak ventral striatum bölgesine projeksiyon olduğu bildirilmiştir. Bunun tersine sensoriomotor kortikal bölgelerden projeksiyonun daha çok dorsal striatuma olduğu gösterilmiştir (19). Bu verilere rağmen, bazı PH'li hastalar hem apati hem de impulsivite semptomlarını birlikte sergileyebilir. Bu durum kortiko striatal döngüler üzerindeki tartışmaları daha da alevlendirmekte ve gelecekte alta yatan mekanizmaları daha iyi anlamamıza yardımcı olacaktır (20).

PH'li hastaların çoğunda görülen ve yaşam kalitesini olumsuz yönde etkileyen apati, PH patolojisinin, dopaminerjik nigrostriyatal sistem dışındaki diğer sinir sistemi yapılarını tutması sonucu gelişmektedir. PH'deki apati sıklıkla gözden kaçıyor olabilir. Semptomatik tedavi hastaların önemli bir kısmında başarılıdır. Bu nedenle apati semptomlarının erken tanınması ve onların uygun olarak tedavi edilmesi önemlidir. Apati tanısı esas olarak klinik özelliklere dayanır. Anamnez alınırken bu belirtiler sorgulanmalı ve gerekli nöropsikolojik testlerle varlığı gösterilmelidir. Çünkü hastalar bu belirtilerin PH ile olan ilişkisini anlamayabilir ya da bu belirtileri anlatmanın gerekliliğini kavrayamayabilirler. Bu nedenle bu belirtilerin sorgulanması hastanın kontrol başvurularında da tekrarlanmalıdır.

Apati tedavisi ile dopaminerjik ilaçlar arasındaki ilişki günümüzde hala açık değildir. Birkaç vaka serisinde dopaminerjik ilaçların apati semptomlarını azalttığı bildirilmiştir. Bununla beraber geniş bir meta analizde pramipeksolun motivasyonel apatiyi düzelttiği rapor edilmiştir (21,22). Ancak kolinerjik, serotonerjik ve noradrenerjik ilaçların apati üzerinde olumlu etkileri bulunmamıştır (23,24). Hastalarda motor komplikasyonlardan dolayı anti-parkinson ilaçların azaltılması apati sıklığını artırdığı gösterilmiştir (25,26). Küçük bir çalışmada depresyonu ve kognitif bozukluğu olmayan hastalarda rivastigmin kullanımının apati düzelttiği gösterilmiştir (27). Diğer

tedavi seçenekleri arasında antikolinerjik ilaçlar, antidepresanlar ve non farmakolojik olarak egzersiz ve kognitif terapi bulunmaktadır (28).

Çalışmaya aldığımız hasta grubunun az sayıda olması ve H&Y evrelemesine göre hastaları sadece iki gruba ayırmamız bu çalışmanın kısıtlı yönleri olarak değerlendirilebilir.

Demansı ve depresyonu olan olguları çalışmaya dahil etmememiz bu çalışmanın güçlü yanı olarak öne çıkmaktadır. İlave olarak bu tür hastaların PH içinde ayrı bir klinik sendroma sahip olabileceğini vurgulamaktadır.

Depresyon ve kognitif bozukluğu olmayan PH'li hastalarda apatinin sık görüldüğü akılda tutulmalıdır. Apati varlığı, hastaların GYA ve tedavinin seyri üzerinde olumsuz etkilere sahiptir. Muayene esnasında hastalar apati yönünden sorgulanmalı ve tedavi seçenekleri göz önünde bulundurulmalıdır.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması olmadığını belirtmektedir.

KAYNAKLAR

1. Chaudhuri KR, Healy DG, Schapira AH. National Institute for Clinical Excellence. Non-motor symptoms of Parkinson's disease: diagnosis and management. *Lancet Neurol.* 2006; 5: 235-45.
2. den Brok MG, van Dalen JW, van Gool WA, Moll van Charante EP, de Bie RM, Richard E. Apathy in Parkinson's disease: A systematic review and meta-analysis. *Mov Disord.* 2015; 30(6): 759-69.
3. Skorvanek M, Rosenberger J, Gdovinova Z, Nagyova I, Saeedian RG, Groothoff JW, et al. Apathy in elderly nondemented patients with Parkinson's disease: clinical determinants and relationship to quality of life. *J Geriatr Psychiatry Neurol.* 2013; 26: 237-43.

4. Sockeel P, Dujardin K, Devos D, Denève C, Destée A, Defebvre L. The Lille apathy rating scale (LARS), a new instrument for detecting and quantifying apathy: validation in Parkinson's disease. *Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2006; 5: 579-84.
5. Bogart KR. Is apathy a valid and meaningful symptom or syndrome in Parkinson's disease? A critical review. *Health Psychol*. 2011; 30: 386-400
6. Aarsland D, Brønnick K, Alves G, Tysnes OB, Pedersen KF, Ehrt U, et al. The spectrum of neuropsychiatric symptoms in patients with early untreated Parkinson's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*. 2009; 80: 928-30.
7. Dujardin K, Sockeel P, Devos D, Delliaux M, Krystkowiak P, Destée A, et al. Characteristics of apathy in Parkinson's disease. *Movement Disorders*, 2007; 22: 778-4.
8. Güngen C, Ertan T, Eker E, Yaşar R, Engin F. Standardize Mini Mental Test'in Türk toplumunda hafif demans tanısında geçerlilik ve güvenilirliği. *Türk Psikiyatri Dergisi*. 2002; 13 (4): 273-81.
9. Gülseren Ş, Atun Ç, Erol A, Aydemir Ö, Çelebisoy M, Kültür S. Apati değerlendirme ölçeği Türkçe formunun geçerlilik ve güvenilirlik çalışması. *Nöropsikiyatri Arşivi*. 2001; 38(3): 142-50.
10. Drijgers RL, Dujardin K, Reijnders JS, Defebvre L, Leentjens AF. Validation of diagnostic criteria for apathy in Parkinson's disease. *Parkinsonism & Related Disorders*. 2010; 16: 656-60.
11. Santangelo G, D'Iorio A, Piscopo F, Cuoco S, Longo K, Amboni M, et al. Assessment of apathy minimising the effect of motor dysfunctions in Parkinson's disease: a validation study of the dimensional apathy scale. *Qual Life Res*. 2017. doi: 10.1007/s11136-017-1569-6.
12. Kirsch-Darrow L, Marsiske M, Okun MS, Bauer R, Bowers D. Apathy and depression: Separate factors in Parkinson's disease. *Journal of the International Neuropsychological Society*. 2011; 17: 1058-66.
13. Oguru M, Tachibana H, Toda K, Okuda B, Oka N. Apathy and depression in Parkinson disease. *Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology*. 2010; 23: 35-41.
14. Pedersen KF, Larsen JP, Alves G, Aarsland D. Prevalence and clinical correlates of apathy in Parkinson's disease: A community-based study. *Parkinsonism & Related Disorders*. 2009; 15: 295-9.
15. Sinha N, Manohar S, Husain M. Impulsivity and apathy in Parkinson's disease. *Journal of Neuropsychology*. 2013; 7: 255-83.
16. Thobois S, Ardouin C, Lhommée E, Klinger H, Lagrange C, Xie J, et al. Non-motor dopamine withdrawal syndrome after surgery for Parkinson's disease: Predictors and underlying mesolimbic denervation. *Brain*. 2010; 4: 1111-27.
17. Alexander GE, Long MR, Strick PL. Parallel organization of functionally segregated circuits linking basal ganglia and cortex. *Annual Review of Neuroscience*. 1986; 9: 357-81.
18. Chudasama Y, Robbins TW. Functions of frontostriatal systems in cognition: Comparative neuropsychopharmacological studies in rats, monkeys and humans. *Biological Psychology*, 2006; 73: 19-38.
19. Everitt BJ, Robbins TW. Neural systems of reinforcement for drug addiction: From actions to habits to compulsion. *Nature Neuroscience*. 2005; 8: 1481-9.
20. Leroi I, Andrews M, McDonald K, Harbisetar V, Elliott R, Byrne EJ, et al. Apathy and impulse control disorders in Parkinson's disease: A direct comparison. *Parkinsonism & Related Disorders*. 2012; 18: 198-203.
21. Benito LJ, Cubo E, Coronell C. Impact of apathy on health related quality of life in recently diagnosed

- Parkinson's disease: the ANIMO study. *Mov Disord.* 2012; 27: 211-8.
22. Rodríguez-Violante M, González-Latapi P, Cervantes-Arriaga A, Martínez-Ramírez D, Velázquez-Osuna S, Camacho-Ordoñez A. Apathy and associated factors in Mexican patients with Parkinson's Disease. *Neurol Sci.* 2014; 35: 729-34.
23. Czernecki V, Pillon B, Houeto JL, Pochon JB, Levy R, Dubois B. Motivation, reward, and Parkinson's disease: Influence of dopatherapy. *Neuropsychologia.* 2002; 40: 2257-67.
24. Leentjens AF, Koester J, Fruh B, Shephard DT, Barone P, Houben JJ. The effect of pramipexole on mood and motivational symptoms in Parkinson's disease: A meta-analysis of placebo-controlled studies. *Clinical Therapeutics.* 2009; 31: 89-98.
25. Levin OS. Coaxil (tianeptine) in the treatment of depression in Parkinson's disease. *Neuroscience and Behavioral Physiology.* 2007; 37: 419-24.
26. Grace J, Amick MM, Friedman JH. A double-blind comparison of galantamine hydrobromide ER and placebo in Parkinson disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry.* 2009; 80: 18-23.
27. Castrioto A, Lhomm E, Moro E, Krack P. Mood and behavioural effects of subthalamic stimulation in Parkinson's disease. *Lancet Neurol.* 2014; 13: 287-305.
28. Ray Chaudhuri K, Martinez-Martin P, Antonini A, Brown RG, Friedman JH, Onofrj M, et al. Rotigotine and specific non-motor symptoms of Parkinson's disease: posthoc analysis of RECOVER. *Parkinsonism Relat Disord.* 2013; 19: 660-5.