

Apatia jako problem kliniczny

Apathy as a clinical problem

Leszek Bidzan^{1,2}

¹ Klinika Psychiatrii Rozwojowej, Zaburzeń Psychotycznych i Wieku Podeszłego, Gdański Uniwersytet Medyczny

² Instytut Nauk o Zdrowiu, Uniwersytet Pomorski w Słupsku

Streszczenie

Apatia jest częstym zaburzeniem w populacji osób starszych, szczególnie u osób z chorobami neurodegeneracyjnymi. Apatia jest złożonym zaburzeniem, o wielu przyczynach i niejednorodnym obrazie klinicznym. Wyróżnia się trzy jej postacie: emocjonalno-afektywną, poznawczą i autoaktywacyjną. Każdej z nich przypisuje się nie tylko odmienny obraz kliniczny, ale i odmienne uwarunkowanie neurobiologiczne. Problemem klinicznym jest częste utożsamianie apatii z depresją, sprzyja temu trudność w różnicowaniu obydwu stanów. Obecnie nie ma rekomendowanej metody leczenia apatii. Pewne nadzieje wiąże się ze stosowaniem metylofenidatu oraz przezczaszkową stymulacją magnetyczną. *Geriatrics 2025;19:231-237. doi: 10.53139/G.20251929*

Słowa kluczowe: apatia, rozpoznanie, funkcje poznawcze, depresja, leczenie

Abstract

Apathy is a common disorder in the elderly population, especially in people with neurodegenerative diseases. Apathy is a complex disorder with many causes and a heterogeneous clinical picture. Three forms are distinguished: emotional-affective, cognitive, and auto-activation. Each of them is attributed not only a different clinical picture but also different neurobiological conditioning. A clinical problem is the frequent identification of apathy with depression, which is favored by the difficulty in differentiating between the two conditions. Currently, there is no recommended method for treating apathy. Some hopes are associated with the use of methylphenidate and transcranial magnetic stimulation. *Geriatrics 2025;19:231-237. doi: 10.53139/G.20251929*

Keywords: apathy, diagnosis, cognitive functions, depression, treatment

Apatię obserwuje się w licznych schorzeniach tak neurologicznych jak i psychiatrycznych, szczególnie u osób starszych [1]. Wystąpieniu jej sprzyjają wszelkie stany związane z uszkodzeniem mózgowia, zwłaszcza powodujące zaburzenia poznawcze. Jednak jest też obecna u osób w wieku podeszłym bez zaburzeń poznawczych, jak również u osób młodszych [2]. Według niektórych danych epidemiologicznych może dotyczyć 2% zdrowych młodych ludzi i około 6% zdrowych osób starszych [3,4]. Jej obecność w znaczący sposób wpływa na jakość życia tak samych pacjentów jak i ich najbliższego otoczenia [5]. Może również zapowiadać dalsze pogorszenie funkcjonowania poznawczego, prowadzące do otępienia [6].

Co to jest apatia

Apatię definiuje się jako spadek zachowań „ukierunkowanych na cel” i upośledzoną motywację, nie związaną ze zmniejszonym poziomem świadomości, upośledzeniem funkcji poznawczych, dystresem emocjonalnym i depresją [7]. W nieco innym ujęciu mówi się o stanie polegającym na braku zainteresowania, entuzjazmu lub troski [8]. Pomimo różnych definicji apatii, w każdej z nich kluczowym elementem jest brak motywacji [9].

Niewątpliwie jest ona uwarunkowana wieloprzyczynowo i może przyjmować odmienne obrazy kliniczne. Najczęściej mówi się o trzech fenotypowych postaciach. Zgodnie z tzw. modelem Marina, któremu przypisuje się autorstwo pierwszej definicji apatii, wyróżnia się trzy obszary apatii: zaburzenia: reaktywności emocjonalnej,

poznania ukierunkowanego na cel i celowego zachowania [10]. Zgodnie z powyższym podziałem wyróżnia się odpowiednio następujące postacie kliniczne apatii: emocjonalno-afektywną, poznawczą i autoaktywną. Przez apatię emocjonalno-afektywną rozumie się niemożność stworzenia wymaganej relacji między impulsami emocjonalno-afektywnymi a obecnym lub przyszłym zachowaniem. Mówiąc w uproszczeniu zarówno obecne działania jak i planowane nie wywołują emocji. Apatię poznawczą odnosi się do trudności w opracowaniu planu działań dotyczących bieżącego lub przyszłego zachowania. Apatia autoaktywna rozumiana jest jako niezdolność do samodzielnego inicjowania działań, przy zachowanej zdolności do generowania zachowań wymuszanych okolicznościami zewnętrznymi [11]. Dobrym przykładem tej ostatniej postaci są skargi pacjentów na brak satysfakcjonującej aktywności w czasie wolnym, przy prawidłowo wykonywanych obowiązkach zawodowych.

Kryteria diagnostyczne

Wielość definicji apatii powodowała znaczną trudność w interpretacji badań poświęconych temu obszarowi. Za niewątpliwą postępowanie należy przyjąć wysiłki zmierzające do opracowania jednolitych kryteriów diagnostycznych. Zasadniczo pierwsze szerzej akceptowane kryteria diagnostyczne opracowano dopiero w 2009 roku [12]. W kolejnych latach trwały prace nad pewnym uściśleniem wcześniejszych kryteriów. Owocem wysiłków międzynarodowej grupy ekspertów było określenie apatii jako ilościowego zmniejszenia aktywności ukierunkowanej na cel w porównaniu z poprzednim poziomem funkcjonowania pacjenta. Przy zachowaniu zastrzeżenia, że objawy muszą utrzymywać się przez co najmniej cztery tygodnie i dotyczyć co najmniej dwóch z trzech wymiarów apatii: zachowania/poznania; emocji; interakcji społecznych [13]. Kryteria powyższe opracowane przez międzynarodową grupą ekspertów jako oficjalne kryteria Europejskiego Towarzystwa Psychiatrycznego zasadniczo odnoszą się do wszelkich postaci apatii niezależnie od podłoża patogenetycznego. Natomiast kryteriami, które uznane są za najbardziej aktualne i rekomendowane w odniesieniu do apatii w przebiegu chorób neurodegeneracyjnych uważane są kryteria opracowane przez Międzynarodowe Towarzystwo Metodologii Badań Klinicznych OUN w roku 2021 [8]. Zgodnie z tymi wytycznymi dla rozpoznania apatii muszą być spełnione cztery podstawowe warunki:

1. Rozpoznanie zaburzeń poznawczych.
2. Objawy i czas trwania: muszą być obecne przez co najmniej 4 tygodnie i stanowić zmianę w stosunku do zwykłego zachowania, w tym dwa z następujących trzech obszarów:
 - zmniejszona inicjatywa (mniej spontaniczny/aktywny niż zwykle),
 - zmniejszone zainteresowanie (mniej zainteresowany/ciekawy lub entuzjastyczny w stosunku do zwykłych czynności, zmniejszony udział – nawet po stymulacji),
 - zmniejszona ekspresja emocjonalna lub responsywność (mniej spontanicznych emocji, mniej uczuciowy, wyraża mniej emocji, mniej empatii).
3. Spełnione kryteria wykluczenia: objawy nie są wywołane przez inną chorobę/niepełnosprawność intelektualną/zmianę poziomu świadomości/związane z substancjami.
4. Objawy muszą powodować klinicznie istotne upośledzenie funkcjonowania (i stanowić zmianę w stosunku do zwykłego zachowania).

Metody pomiaru

W odniesieniu do apatii, podobnie jak i do zdecydowanej większości objawów psychopatologicznych brak jest obiektywnych (rozumianych jako parametryczne) metod pomiaru. W takim wypadku ocena nasilenia objawu opiera się na subiektywnej interpretacji badającego, co zasadniczo uniemożliwia porównywanie uzyskiwanych przez różnych diagnostów wyników. Pomocne w takim wypadku stają się narzędzia umożliwiające kwantyfikację. Zasadniczo nie ma w chwili obecnej narzędzia oceny apatii, który można uznać za „złoty standard”. Do najczęściej stosowanych w badaniach naukowych należą Subskala Apatii Inwentarza Neuropsychiatrycznego (NPI-apathy) [14] oraz Skala Oceny Apatii (AES) [15]. Warto jednak zwrócić uwagę, że o ile skala, a właściwie jedna z domen skali NPI odnosi się do oceny osób z chorobami powodującymi dysfunkcję mózgowia, to AES mierzy apatię niezależnie od etiologii. Ponadto badanie skalą AES pozwala na ocenę nasilenia apatii w trzech wcześniej wymienionych domenach (poznawczej, behawioralnej i emocjonalnej). AES dostępna jest w wersji dla opiekunów (AES-I), pacjentów (AES-S) i klinicystów (AES-C) [16]. Wspomnieć jeszcze można o skali DAIR (Dementia Apathy Interview and Rating), która została opracowana specjalnie dla osób z demencją i oceniającą zmiany w motywacji, zaangażowaniu

zowaniu i reakcji emocjonalnej od czasu wystąpienia choroby [17].

Częstość występowania

Aczkolwiek badania oceniające częstość występowania apatii przyniosły znacznie zróżnicowane wyniki, to nie ulega wątpliwości, że jest to częsty objaw szczególnie w populacji wieku podeszłego. Szczególnie zaburzenia funkcji poznawczych sprzyjają wystąpieniu apatii. Im bardziej są nasilone tym częściej pojawia się apatia. Przykładowo w badaniu Manera i wsp. [2019] apatia występowała u 25% badanych z łagodnymi zaburzeniami poznawczymi (ang. *Mild Cognitive Impairment* – MCI), natomiast przy głębszych zaburzeniach odsetek ten wynosił już 77% [18]. Występowała również u osób bez klinicznych cech upośledzenia poznawczego, ale znacznie rzadziej [19].

Jak już była mowa wszelkie stany związane z uszkodzeniem mózgowia pociągające negatywny wpływ na funkcje poznawcze wiążą się z częstszym występowaniem apatii. Jednak zarówno ryzyko jej wystąpienia jak i postać fenotypowa (poznawcza, behawioralna i emocjonalna) uwarunkowana jest w dużym stopniu samą dynamiką progresji zaburzeń. Dane epidemiologiczne nie pozwalają na jednoznaczne wskazanie postaci otępienia z najczęstszym występowaniem apatii. Wprawdzie sugeruje się, że w otępieniu czołowo-skroniowym, szczególnie w wariantcie czołowym objaw ten jest niemal typowy, jednak wyniki badań epidemiologicznych są tutaj zróżnicowane i wahają się w przedziale 62 do 89% [20], a np. dla otępienia z ciałami Lewy'ego 35%–100% [21].

Natomiast wydaje się uprawnione twierdzenie, że rodzaj apatii ma związek z typem otępienia. I tak w otępieniu czołowo – skroniowym wydaje się dominować apatia emocjonalna i afektywna, podczas gdy w chorobie Alzheimera częściej występuje poznawczy/wykonawczy profil apatii [22]. Różnice powyższe związane są z procesami patogenetycznymi leżącymi u podłoża procesów otępiennych. Należy jednak podkreślić, że w zależności od nasilenia zmian patologicznych różne obszary mogą uczestniczyć w patogenezie apatii [23]. Zgodnie ze współczesnymi poglądami apatię wiąże się nie tyle ze strukturalnymi zmianami w takich czy innych obszarach mózgowia, ile z zakłóceniami w funkcjonowaniu szeregu sieci neuronalnych [24].

Związek z funkcjami poznawczymi

Zarówno obserwacje wskazujące na wyraźną koincydencję pomiędzy nasileniem się demencji a częstością występowania apatii, jak również szereg badań prospektywnych prowadzanych w populacjach osób w wieku podeszłym wskazują na wystąpienie apatii jako czynnik ryzyka otępienia [25,26]. Zdaniem niektórych autorów w części przypadków apatię można traktować już jako manifestację procesu otępiennego [27], szczególnie dotyczy to ma procesów o dużej dynamice narastania patologicznych procesów mózgowych [28]. Przykładowo w badaniach Rosenberg i wsp. [2013] opartych na dużej próbie (1821 uczestników) osób z łagodnymi zaburzeniami amnezijnymi wskazano na trzy objawy wyraźnie związane z późniejszą konwersją w kierunku otępienia typu Alzheimera, a były to drażliwość, euforia i właśnie apatia [29]. Za hipotezę upatrującą w wystąpieniu apatii wczesnych postaci klinicznych otępienia może przemawiać obecność patologicznego amyloidu stwierdzanego u osób doświadczających tego objawu, ale jeszcze nie prezentujących wyraźnych zaburzeń poznawczych, u których w trakcie dalszej obserwacji wystąpiło otępienie [30].

Różnicowanie z depresją

Wielokrotnie podkreśla się, że apatia nie jest depresją. Faktem jednak pozostaje znaczna trudność w różnicowaniu obydwu stanów. Zwrócić trzeba uwagę, że stany związane z patologią mózgową sprzyjają również wystąpieniu depresji. Ponadto zarówno apatia jak i depresja mają kilka domen wspólnych, chociażby wpływ na funkcjonowanie, zmniejszenie/ zanik zainteresowań, trudność w inicjacji aktywności. Szczególnie duże wyzwanie diagnostyczne dotyczy nierecznych sytuacji kiedy obydwa schorzenia występują jednocześnie [31]. Właściwe różnicowanie ma istotną wartość praktyczną. Bowiem leczenie stosowane w depresji uznawane jest za nieskuteczne w przypadku apatii [32]. Wspomnieć należy, że w niektórych starszych opracowaniach apatię traktowano jako jeden z elementów depresji. Jednak obecnie mamy wystarczająco dużo dowodów na to, że są to dwa odrębne zespoły psychopatologiczne [33].

Pomocne w różnicowaniu obydwu stanów mogą być przede wszystkim różnice w obrazie klinicznym. Podkreśla się znaczenie w różnicowaniu takich objawów jak lęk, pobudzenie, drażliwość i czasami objawy psychotyczne, które mają być charakterystyczne dla depresji. Natomiast w przebiegu apatii mogą wystąpić aberracyjne zachowania ruchowe i rozhamowanie,

ponadto tutaj nie należy oczekiwać obecności subiektywnych uczuć smutku i negatywnych myśli [34]. W przebiegu depresji najczęściej występującymi objawami oprócz powyżej wymienionych były zmęczenie lub utrata energii, zmniejszone odczuwanie pozytywnych uczuć lub przyjemności, pobudzenie/spowolnienie psychoruchowe oraz pesymistyczne, potencjalnie samobójcze myśli, lęk, ruminacje oraz objawy wegetatywne (zaburzenia snu, sen, utrata apetytu i utrata masy ciała) [36]. Do najbardziej aktualnych prac poświęconych cechom klinicznym ułatwiającym różnicowanie apatii i depresji należy zaliczyć publikację Brodaty i Connors [2020]. Wskazano na brak emocji i obojętność, pasywność, brak ruminacji i lęku jako objawy wskazujące na apatię. Dodatkowo, jeżeli apatia występuje w przebiegu otępienia pierwotnie zwyrodnieniowego to należy oczekiwać jej stopniowego nasilania się. Natomiast typowe dla depresji mają być dysforia, beznadziejność, unikanie leczenia i socjalizacji oraz wyraźne zmiany w śnie, apetycie i możliwość myśli samobójczych. Ponadto nasilenie depresji może ulegać dość wyraźnym wahaniom, czego nie obserwuje się w odniesieniu do apatii [36].

Różnicowanie obydwu stanów w oparciu o obraz kliniczny jest niewątpliwie rzeczą trudną, obarczoną znacznym ryzykiem popełnienia błędu. Istotnym postępem może okazać się wykorzystanie w praktyce klinicznej niektórych obserwacji z badań neuroobrazowych. Wprawdzie podobne mechanizmy neurobiologiczne powiązane są zarówno z depresją jak i apatią, to jednak w kilku badaniach wskazano na istotne różnice między tymi stanami. Różnice dotyczyły głównie różnic w lokalizacji i nasileniu zmian patologicznych w mózgu. Przykładowo bardziej nasilone zmiany hiperintensywne istoty białej (ang. WMH – *White Matter Hyperintensities*) zlokalizowane w płatach czołowych były typowe dla osób z apatią, podczas gdy w przypadku depresji zmiany takie występowały głównie w prawym płacie ciemieniowym [37]. Większość badań dotyczyła otępień typu Alzheimer, jednak również w innych postaciach otępień uwidoczniono różnice. W otępieniu czołowo-skroniowym redukcja grubości tkanki kory mózgowej u osób doświadczających apatii jest zdecydowanie większa niż w przypadku depresji. Dotyczy to prawego płata czołowego oraz płata skroniowo-ciemieniowego [38]. Inna potencjalna możliwość różnicowania depresji i apatii opiera się na analizie biomarkerów, a ściślej frakcji amyloidu A β w płynach ustrojowych. Osoby z depresją i zaburzeniami poznawczymi miały wyższe poziomy A β 42 w płynie mózgowo-rdzeniowym oraz

niższe poziomy t-tau (total tau) i p-tau (phosphorylated tau) w płynie mózgowo-rdzeniowym w porównaniu z osobami bez depresji. Takiej zależności nie wykazano w odniesieniu do apatii [39]. Podkreślić należy, że nie są to wyniki jednoznacznie potwierdzone w innych badaniach. W niektórych publikacjach zanegowano związek czy to depresji czy apatii z poziomem biomarkerów [35]. Faktem jednak jest, że w badaniach neurobiologicznych można upatrywać możliwości poprawy diagnozy różnicowej depresji i apatii. Niestety w chwili obecnej nie ma ciągle jeszcze możliwości wykorzystania powyższych wyników w praktyce klinicznej.

Leczenie

Obecnie nie ma rekomendowanej metody leczenia apatii. Podejmowano próby stosowania kilku środków farmakologicznych. Jak dotąd najbardziej obiecujące wyniki uzyskano po zastosowaniu metylofenidatu [40]. Przeprowadzono kilka badań oceniających potencjalną skuteczność metylofenidatu w leczeniu apatii. Większość z nich odnosi się do osób z otępieniem typu Alzheimer. Najczęściej cytowanym badaniem jest ADMET-2 [41]. Było to badanie randomizowane z kontrolą placebo i podwójnie ślepą próbą. Włączono 200 osób, które losowo przydzielono do grupy metylofenidatu (dawki 10 mg – 20 mg/dobę) lub placebo. Metodą pomiaru była skala NPI (podskala oceny apatii). U osób przyjmujących metylofenidat odnotowano poprawę w odniesieniu do apatii, a największy efekt zaobserwowano w ciągu pierwszych dwóch miesięcy leczenia. Efekty wydawały się niezależne od jakiegokolwiek zmiany funkcji poznawczych ocenionych w okresie obserwacji (okres 6 miesięcy). Pomimo poprawy w odniesieniu do nasilenia apatii nie odnotowano istotnych zmian w codziennych czynnościach życiowych i jakości życia [41]. Trzeba jednak zwrócić uwagę, że brak poprawy w obszarze codziennego funkcjonowania można tłumaczyć systematycznie postępującym procesem otępiennym. Ewentualny efekt po zastosowaniu metylofenidatu, chociaż ograniczony, tłumaczy się wpływem na poprawę przewodnictwa w szlakach czołowo-prążkowych, poprzez wzrost poziomu noradrenaliny i dopaminy [30].

Inne leki, a zwłaszcza p. depresyjne również były przedmiotem badań. W badaniach randomizowanych oceniono skuteczność sertraliny, escitalopramu [42] oraz bupropionu [43]. Jedynie w odniesieniu do sertraliny uzyskano pewną poprawę, jednak efekt ten nie doczekał się wiarygodnego potwierdzenia w innych badaniach. W innych badaniach wskazano

na pewien pozytywny, aczkolwiek mocno ograniczony efekt po zastosowaniu agomelatyny [44]. W efekcie dominuje pogląd, że leki p. depresyjne są nieskuteczne w odniesieniu do apatii [32]. Jest to istotne z uwagi na wspomniane powyżej trudności w różnicowaniu depresji i apatii. Niewątpliwie przynajmniej część zaburzeń traktowanych jako depresje, w leczeniu których nie uzyskano poprawy, w istocie było apatią. Inną grupą leków, którą próbowano stosować w łagodzeniu objawów apatii u osób z zaburzeniami otępiennymi były inhibitory acetylocholinesterazy (AChEI). Jednak wyniki trudno uznać za jednoznacznie pozytywne [40]. Odnosi się to jednak do choroby Alzheimera, być może w innych postaciach otępień mogą być one bardziej przydatne. Przykładowo wg systematycznego przeglądu Liu i wsp [2018] inhibitory acetylocholinoesterazy okazały się przydatne w redukowaniu objawów apatii w otępieniu z ciałami Lewy'ego [21].

W odniesieniu do metod niefarmakologicznych wydaje się, że stymulacja intelektualna i fizyczna poprzez angażowanie pacjentów w indywidualnie dopasowane zajęcia może przynieść pozytywne wyniki [45]. W tym miejscu warto zwrócić uwagę na podnoszenie od pewnego czasu znaczenie aktywności (przede wszystkim fizycznej) w pewnym łagodzeniu objawów otępienia [46]. Być może pozytywny efekt notowany u osób, u których wdrożono techniki aktywacyjne wynikał z redukcji objawów apatii. Zwłaszcza, że pozytywne wyniki notowane w tego rodzaju badaniach odnosiły się raczej do oceny funkcjonowania, a nie ściśle poziomu funkcji poznawczych.

Inną jeszcze metodą, którą stosowano w leczeniu apatii była powtarzalna przeczaszkowa stymulacja magnetyczna (rTMS) (ang. *Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation*). Zwracają zwłaszcza uwagę badania Padala i wsp. [2020] oparte na randomizacji i podwójnie ślepej próbie. W badaniach tych uzyskano wyraźną poprawę w ocenie dokonanej w oparciu o skalę AES-C (o skali powyżej). Uzyskany efekt tłumaczono wzmocnioną transmisją dopaminy, przy jednoczesnej zwiększonej aktywności neuronalnej w regionach przedczołowych oraz możliwy wpływ neuroprotektyny w obszarze grzbietowo-bocznej kory przedczołowej [47]. Niestety uzyskany pozytywny efekt nie był trwały i po kilku tygodniach obserwacji ulegał zanikowi.

Podsumowanie

Apatia jest częstym zaburzeniem w populacji osób starszych, szczególnie u osób z upośledzeniem funkcji poznawczych. Jednak również osoby bez klinicznych problemów poznawczych, w tym osoby młodsze mogą jej doświadczać. Obecność apatii w sposób istotny wpływa negatywnie na funkcjonowanie, zwłaszcza jeżeli współistnieją bardziej nasilone zaburzenia poznawcze. Jej rozpoznanie stwarza znaczne trudności. Dopiero od niedawna pojawiły się bardziej precyzyjne kryteria ułatwiające rozpoznanie apatii oraz metody pozwalające na jej kwantyfikację. Jednak największym problemem wydaje się utożsamianie apatii z depresją, sprzyja temu trudność w różnicowaniu obydwu stanów. Konsekwencją nieprawidłowej diagnozy jest brak skuteczności podejmowanych terapii. Apatia jest złożonym zaburzeniem, o wielu przyczynach i niejednolitym obrazie klinicznym. Powyżej wymieniono trzy jej postacie: emocjonalno-afektywną, poznawczą i autoaktywacyjną. Każdej z nich przypisuje się nie tylko odmienny obraz kliniczny, ale i odmienne uwarunkowanie neurobiologiczne. Niestety w dotychczas podejmowanych badaniach dotyczących apatii w nikłym stopniu uwzględniano ową złożoność, dotyczy to też podejmowanych prób terapeutycznych, co w jakimś stopniu mogło przyczyniać się do uzyskania w większości mało optymistycznych wyników. Dalsze badania powinny w większym stopniu uwzględniać problem odmienności różnych postaci apatii. Pomimo tego przynajmniej w chwili obecnej stosowanie metylofenidatu oraz przeczaszkowa stymulacja magnetyczna mogą budzić pewną nadzieję na opracowanie bardziej skutecznej metody terapii.

Konflikt interesów / Conflict of interest

Brak/None

Adres do korespondencji / Correspondence address

✉ Leszek Bidzan

Klinika Psychiatrii Rozwojowej,
Zaburzeń Psychotycznych i Wiek Podeszłego
Gdański Uniwersytet Medyczny
ul. Srebrniki 1, 80-282 Gdańsk

☎ (+48 58) 344 60 85

✉ leszekbidzan@gumed.edu.pl

Piśmiennictwo / References

1. Husain M, Roiser JP. Neuroscience of apathy and anhedonia: a transdiagnostic approach. *Nat Rev Neurosci.* 2018;19: 470-84. doi: 10.1038/s41583-018-0029-9.
2. Geda YE, Roberts RO, Knopman DS, et al. Prevalence of neuropsychiatric symptoms in mild cognitive impairment and normal cognitive aging: population-based study. *Arch Gen Psychiatry.* 2008;65(10): 1193-8. doi: 10.1001/archpsyc.65.10.1193.
3. Pardini MCS, et al. Prevalence and cognitive underpinnings of isolated apathy in young healthy subjects. *J. Affect. Disord.* 2016;189: 272-5. doi: 10.1016/j.jad.2015.09.062.
4. Brodaty H, Altendorf A, Withall A, Sachdev P. Do people become more apathetic as they grow older? A longitudinal study in healthy individuals. *Int. Psychogeriatr.* 2010;22:426-36. doi: 10.1017/S1041610209991335.
5. Tsai CF, Hwang WS, Lee JJ, et al. Predictors of caregiver burden in aged caregivers of demented older patients. *B M C Geriatr.* 2021;21:59. doi: 10.1186/s12877-021-02007-1.
6. Fresnais D, Humble MB, Bejerot S, et al. Apathy as a Predictor for Conversion From Mild Cognitive Impairment to Dementia: A Systematic Review and Meta-Analysis of Longitudinal Studies. *J Geriatr Psychiatry Neurol.* 2023;36(1):3-17. doi: 10.1177/08919887221093361.
7. Gracia-Garcia P, Modrego P, Lobo A. Apathy and neurocognitive correlates: review from the perspective of 'precision psychiatry'. *Curr Opin Psychiatry.* 2021;34(2):193-8. doi: 10.1097/YCO.0000000000000677.
8. Miller DS, Robert P, Ereshefsky L, et al. Diagnostic criteria for apathy in neurocognitive disorders. *Alzheimers Dement.* 2021;17:1892-904. doi: 10.1002/alz.12358.
9. Cipriani G, Lucetti C, Danti S, Nuti A. Apathy and dementia. Nosology, assessment and management. *J. Nerv. Ment. Dis.* 2014;202:718-24. doi: 10.1097/NMD.0000000000000190.
10. Marin RS. Differential diagnosis and classification of apathy. *Am. J. Psychiatry.* 1990;147:22-30. doi: 10.1176/ajp.147.1.22.
11. Levy R, Dubois B. Apathy and the functional anatomy of the prefrontal cortex-basal ganglia circuits. *Cereb Cortex.* 2006;16(7): 916-28. doi: 10.1093/cercor/bhj043.
12. 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: 98-104. doi: 10.1016/j.eurpsy.2008.09.001
13. Robert P, Lancot KL, Agüera-Ortiz L, et al. Is it time to revise the diagnostic criteria for apathy in brain disorders? The 2018 international consensus group. *Eur Psychiatry.* 2018;54:71-6. doi: 10.1016/j.eurpsy.2018.07.008.
14. Cummings JL, Mega M, Gray K, et al. The Neuropsychiatric Inventory: Comprehensive assessment of psychopathology in dementia. *Neurology.* 1994;44:2308-14. doi: 10.1212/WNL.44.12.2308.
15. Marin RS, Biedrzycki RC, Firinciogullari S. Reliability and validity of the Apathy Evaluation Scale. *Psychiatry Res.* 1991;38:143-62. doi: 10.1016/0165-1781(91)90040-V.
16. Guercio BJ, Donovan NJ, Munro CE, et al. The Apathy Evaluation Scale: A Comparison of Subject, Informant, and Clinician Report in Cognitively Normal Elderly and Mild Cognitive Impairment. *J. Alzheimer's Dis.* 2015;47: 421-432. doi: 10.3233/JAD-150146.
17. Strauss ME, Sperry SD. An informant-based assessment of apathy in Alzheimer disease. *Neuropsychiatry Neuropsychol. Behav. Neurol.* 2002;15:176-183.
18. Manera V, Fabre R, Stella F, et al. A survey on the prevalence of apathy in elderly people referred to specialized memory centers. *Int. J. Geriatr. Psychiatry.* 2019;34:1369-77. doi: 10.1002/gps.5125.
19. Sherman C, Liu CS, Herrmann N, Lancôt KL. Prevalence, neurobiology, and treatments for apathy in prodromal dementia. *Int Psychogeriatr.* 2018;30(2), 177-184. doi: 10.1017/S1041610217000527.
20. Mendez MF, Lauterbach EC, Sampson SM. ANPA Committee on Research. An evidence-based review of the psychopathology of frontotemporal dementia: a report of the ANPA Committee on Research. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.* 2008;20:130-49. doi: 10.1176/jnp.2008.20.2.130.
21. Liu J, Cooper CA, Weintraub D, Dahodwala N. Pharmacological treatment of apathy in Lewy body disorders: a systematic review. *Parkinsonism Relat Disord.* 2019;60: 14-24. doi: 10.1016/j.parkreldis.2018.11.002.
22. Wei G, Irish M, Hodges JR, et al. Disease-specific profiles of apathy in Alzheimer's disease and behavioural-variant frontotemporal dementia differ across the disease course. *J. Neurol.* 2020;267:1086-96. doi: 10.1007/s00415-019-09679-1.
23. Parrotta I, Cacciatore S, D'Andrea F, et al. Prevalence, treatment, and neural correlates of apathy in different forms of dementia: a narrative review *Neurol Sci.* 2024;45(4):1343-76.. doi: 10.1007/s10072-023-07197-7.
24. Steffens DC, M, KJ, L. The neurobiology of apathy in depression and neurocognitive impairment in older adults: a review of epidemiological, clinical, neuropsychological and biological research. *Transl Psychiatry.* 2022;12:525. doi: 10.1038/s41398-022-02292-3.
25. van Dalen JW, van Wanrooij LL, van Charante EPM, et al. Association of apathy with risk of incident dementia: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Psychiatry.* 2018;75(10):1012-21. doi: 10.1001/jamapsychiatry.2018.1877.
26. Fresnais D, Humble MB, Bejerot S, et al. Apathy as a Predictor for Conversion From Mild Cognitive Impairment to Dementia: A Systematic Review and Meta-Analysis of Longitudinal Studies. *J. Geriatr. Psychiatry Neurol.* 2023;36:3-17. doi: 10.1177/08919887221093361.
27. Onyike CU, Sheppard J, Tschanz JT, et al. Epidemiology of apathy in older adults: the Cache County Study. *Am J Geriatr psychiatry.* 2007;15(5):365-75. doi: 10.1097/01.jgp.00000235689.42910.0d.

28. Caga J, Turner MR, Hsieh S, et al. Apathy is associated with poor prognosis in amyotrophic lateral sclerosis. *Eur J Neurol*. 2016;23(5):891-7. doi: 10.1111/ene.12959.
29. Rosenberg PB, Mielke MM, Appleby BS, et al. The association of neuropsychiatric symptoms in MCI with incident dementia and Alzheimer disease. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2013;21:685-95. doi: 10.1016/j.jagp.2013.01.006.
30. Dolphin H, Dyer AH, McHale C, et al. An Update on Apathy in Alzheimer's Disease. *Geriatrics (Basel)* 2023;8(4):75. doi: 10.3390/geriatrics8040075.
31. Pimontel MA, Solomonov N, Oberlin L, et al. Cortical thickness of the salience network and change in apathy following antidepressant treatment for late-life depression. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2021;29(3): 41-8. doi: 10.1016/j.jagp.2020.06.007.
32. Lanctôt KL, Agüera-Ortiz L, Brodaty H, et al. Apathy associated with neurocognitive disorders: recent progress and future directions. *Alzheimers Dement*. 2017;13(1):84-100. doi: 10.1016/j.jalz.2016.05.008.
33. Lanctôt KL, Ismail Z, Bawa KK, et al. Distinguishing apathy from depression: A review differentiating the behavioral, neuroanatomic, and treatment-related aspects of apathy from depression in neurocognitive disorders. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2023;38(2):e5882. doi: 10.1002/gps.5882.
34. Teixeira AL, Gonzales MM, de Souza LC, Weisenbach SL (2021). Revisiting apathy in Alzheimer's disease: From conceptualization to therapeutic approaches. *Behavioural Neurology*. 2021;63:19826-28. doi: 10.1155/2021/6319826.
35. Mortby ME, Adler L, Agüera-Ortiz L, et al. Apathy as a treatment target in Alzheimer's disease: implications for clinical trials. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2022;30(2):119-47. doi: 10.1016/j.jagp.2021.06.016.
36. Brodaty H, Connors MH. Pseudodementia, pseudo-pseudodementia, and pseudodepression. *Alzheimers Dement (Amst)* 2020;12:e12027. doi: 10.1002/dad2.12027.
37. Starkstein SE, Mizrahi R, Capizzano AA, et al. Neuroimaging correlates of apathy and depression in Alzheimer's disease. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 2009;21(3): 259-265. doi: 10.1176/jnp.2009.21.3.259.
38. Basavaraju R, Feng X, France J, et al. Depression is associated with preserved cortical thickness relative to apathy in frontotemporal dementia. *J Geriatr Psychiatry Neurol*. 2020;35(1):78-88. doi: 10.1177/0891988720964258.
39. Liguori C, Pierantozzi M, Chiaravalloti A, et al. When cognitive decline and depression coexist in the elderly: CSF biomarkers analysis can differentiate Alzheimer's disease from late-life depression. *Front Aging Neurosci*. 2018;10:38. doi: 10.3389/fnagi.2018.00038.
40. Ruthirakuhan MT, Herrmann N, Abraham EH, et al. Pharmacological interventions for apathy in Alzheimer's disease. *Cochrane Database Syst. Rev*. 2018;5:CD012197. doi: 10.1002/14651858.CD012197.
41. Scherer RW, et al. Effect of Methylphenidate on Apathy in Patients With Alzheimer DiseaseThe ADMET 2 Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurology* | 2021;78:1324-32. doi:10.1001.
42. Takemoto M, Ohta Y, Hishikawa N, et al. The efficacy of sertraline, escitalopram, and nicergoline in the treatment of depression and apathy in Alzheimer's disease: the Okayama Depression and Apathy Project (ODAP) *J Alzheimers Dis*. 2020;76(2):769-72. doi: 10.3233/JAD-200247.
43. Maier F, Spottke A, Bach JP, et al. Bupropion for the Treatment of Apathy in Alzheimer Disease: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Netw. Open*. 2020;3:e206027. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2020.6027.
44. Callegari I, Mattei C, Benassi F, et al. Agomelatine improves apathy in frontotemporal dementia. *Neurodegener Dis*. 2016;16:352-6. doi: 10.1159/000445873.
45. Steffens DC, Fahed M, Manning KJ, Wang L. The neurobiology of apathy in depression and neurocognitive impairment in older adults: a review of epidemiological, clinical, neuropsychological and biological research. *Transl Psychiatry*. 2022;12:525. doi: 10.1038/s41398-022-02292-3.
46. Geda YE, Graff-Radford NR, Petersen RC. Physical Exercise as a Preventive or Disease-Modifying Treatment of Dementia and Brain Aging. *Mayo Clin Proc*. 2011;86(9):876-84. doi: 10.4065/mcp.2011.0252.
47. Padala PR, Boozer EM, Lensing SY, et al. Neuromodulation for apathy in Alzheimer's Disease: a double-blind, randomized, sham-controlled pilot study. *J Alzheimers Dis*. 2020;77:1483-93. doi: 10.3233/JAD-200640.