

# CAPÍTULO 2

## A APATIA COMO SINTOMA PRECOCE EM PACIENTES COM DOENÇA DE PARKINSON

Data de aceite: 01/08/2022

Data de submissão: 07/06/2022

### Clara Soares Costa

Universidade Presidente Tancredo de Almeida  
Neves (UNIPTAN), Curso de Graduação em  
Medicina  
São João del Rei, Minas Gerais  
www.lattes.cnpq.br/9355340205467483

### Felipe Shogo Kato

Universidade Presidente Tancredo de Almeida  
Neves (UNIPTAN), Curso de Graduação em  
Medicina  
São João del Rei, Minas Gerais  
www.lattes.cnpq.br/1143023657692405

**RESUMO:** A Doença de Parkinson (DP) é mais conhecida por seus sintomas motores, no entanto, existem manifestações clínicas não motoras que podem ocorrer de maneira prévia a completa instalação da doença ou mesmo após iniciado o quadro, como a apatia. A apatia, pode ser definida inicialmente como uma falta de interesse global ou motivação nas atividades e pode ocorrer juntamente com a depressão e demência, mas também é possível que se manifeste de maneira isolada. Por ser um dos sintomas que mais causa preocupação nos familiares dos pacientes com doença de Parkinson, é importante que saibamos que a apatia, pode se tratar de síndrome clínica independente dentro da DP. Para chegar a essa conclusão foram pesquisados artigos desde 2015, e apenas em inglês na plataforma PubMed.

**PALAVRAS-CHAVE:** Parkinson; apatia; depressão; neurodegenerativo.

### APATHY AS EARLY SYMPTOM IN PATIENTS WITH PARKINSON'S DISEASE

**ABSTRACT:** Parkinson's Disease (PD) is best known for its motor symptoms, however, there are non-motor clinical manifestations that may occur before the complete onset of the disease or even after the onset of the condition, such as apathy. Apathy can be defined as a lack of overall interest or motivation in activities and can occur together with depression and dementia, but it is also possible to manifest itself in isolation. As it is one of the most worrying symptoms in family members of patients with Parkinson's disease, it is important that we know that apathy can be an independent clinical syndrome within PD. To reach this conclusion, articles have been researched since 2015, and only in English on the PubMed platform.

**KEYWORDS:** Parkinson's; apathy; depression; neurodegenerative.

## 1 | INTRODUÇÃO

A primeira descrição detalhada da Doença de Parkinson (DP) foi produzida há quase dois séculos, mas o conceito da doença está mudando. Além disso, em sua essência, a doença de Parkinson é uma doença neurodegenerativa marcada por uma morte prematura de neurônios dopaminérgicos na substância negra (SNpc) (ROBERT et al., 2012;

CAMARGO et al., 2016; ZIROPADJA et al., 2012). A deficiência de dopamina dentro dos gânglios basais acarreta um distúrbio de movimento caracterizada por sintomas motores parkinsonianos clássicos como tremores involuntários em repouso, rigidez muscular, lentidão de movimentos, passos mais lentos e arrastados, perda de expressão facial e dores musculares constantes (MACHADO et al., 2019; OGURU et al., 2010; ZIROPADJA et al., 2012).

A doença de Parkinson também pode manifestar de maneira associada uma diversidade importante de sintomas não motores como depressão, distúrbio do sono, ansiedade, alucinação e a apatia, sendo que em alguns casos essas manifestações clínicas podem até mesmo preceder os sintomas motores, fato esse que tem sido observado de maneira frequente e precoce nestes pacientes (ROBERT et al., 2012; OGURU et al., 2010; DEN et al., 2015).

A apatia, pode ser definida inicialmente como uma falta de interesse global ou motivação nas atividades e pode ocorrer juntamente com a depressão, mas também é possível que se manifeste de maneira isolada (ROBERT et al., 2012; MACHADO et al., 2019). Um indivíduo que está apático não necessariamente se sente melancólico ou desanimado, ele simplesmente não manifesta interesse em fazer as atividades que desempenhava anteriormente, de maneira que esse tipo de sintoma confunde muito as pessoas que convivem com o paciente, pois o indivíduo está puramente apático e esse quadro pode ser facilmente deturpado e confundido com um quadro de depressão (CAMARGO et al., 2016; OGURU et al., 2010).

Muitas vezes a ocorrência de apatia se manifesta em consonância com dificuldades cognitivas, sobretudo, em iniciar, planejar e executar comportamentos complexos com várias etapas. Porém, a apatia pode ocorrer em indivíduos sem manifestações claras de dificuldade cognitiva, fator esse que dificulta consideravelmente o diagnóstico (MACHADO et al., 2019; ZIROPADJA et al., 2012).

É importante salientar que a apatia em DP parece ser multifatorial: uma parcela dos pacientes tem quadro depressivo associado, em outro grupo este achado coexiste com demência e, por fim, numa fração isto ocorre isoladamente (MACHADO et al., 2019).

Contudo, pesquisadores mostraram que em pacientes com DP e apatia há atrofia do núcleo accumbens (NAc) à esquerda além de haver maior atrofia da porção dorsolateral da cabeça do núcleo caudado esquerdo, caso não haja resposta à terapia dopaminérgica, em especial agonistas, as perspectivas de melhora são muito limitadas (MACHADO et al., 2019; ZIROPADJA et al., 2012). Alguns estudos feitos usando morfometria em voxel (VCM), fMRI e F-18 fluorodeoxiglicose PET (FDG-PET), sugerem que ela esteja envolvida com córtices frontal inferior, cíngulo, insular, cerebelar e demais estruturas límbicas (CAMARGO et al., 2016). Notou-se também que a apatia se associava a maior pontuação de comprometimento axial, à pontuação reduzida de MMSE (Mini-Mental State Examination), menor dosagem de L-DOPA e estágios de HY (pontuação motora com

estadiamento Hoehn e Yahr) mais baixos (VEISANJI et al., 2015).

Anteriormente, acreditava-se que a DP era causada, principalmente, por fatores ambientais, mas a pesquisa está revelando que a doença se desenvolve a partir de uma interação genética e do meio ambiente. Assim, essa condição agora é vista como um distúrbio neurodegenerativo lentamente progressivo que começa anos antes de o diagnóstico ser realizado, o que implica em um atraso diagnóstico e em, muitas vezes, piora clínica do paciente (CAMARGO et al., 2016).

O diagnóstico de DP é feito avaliando-se a história do paciente, o seu exame neurológico e a resposta à terapia dopaminérgica (MACHADO et al., 2019; OGURU et al., 2010). Não há marcadores biológicos que permitam fazer o diagnóstico, e a tomografia computadorizada/ressonância magnética tipicamente não demonstram alterações (ROBERT et al., 2012; MACHADO et al., 2019; OGURU et al., 2010). Causas de parkinsonismo secundário devem ser excluídas antes que o diagnóstico de doença de Parkinson seja feito (ROBERT et al., 2012; MACHADO et al., 2019).

Para avaliar se o portador de DP está realmente apático, existem alguns métodos que podem ser utilizados, dentre eles: Método Neuropsiquiátrico Inventário (NPI), Escala de Avaliação de Apatia de Lille (LARS), Escala de avaliação de apatia (AES) ou Escala de Apatia (AS), sendo que esta última foi a mais utilizada para avaliar o grau de apatia nos artigos revisados (PEDERSEN et al., 2009). As escalas de avaliação, são muito importantes nos estudos do assunto, já que outras morbidades são por vezes confundidas ou mesmo associadas ao estado apático do paciente com DP (VISANJI et al., 2015; ALDAKHELL et al., 2014). Porém o que se tem visto é que a apatia é provavelmente uma síndrome clínica na DP, separada de depressão e de deficiências cognitivas, já que metade dos pacientes com apatia não apresentam os outros dois diagnósticos diferenciais como comorbidades (PEDERSEN et al., 2009; ROBERT et al., 2012).

Os Inibidores Selectivos da Recaptação da Serotonina (ISRS's) e os Antidepressivos Tricíclicos (ADT's) são habitualmente eficazes no tratamento da depressão na DP (ROBERT et al., 2012; DEN et al., 2015).

Contudo, a sua utilização (especialmente a dos ADT's) é limitada pelos efeitos colaterais, incluindo a agitação, as tonturas, e a hipotensão ortostática. Este último efeito é de grande importância neste grupo de doentes devido às perturbações do sistema nervoso autónomo inerentes à DP (PEDERSEN et al., 2009; CAMARGO et al., 2016; DEN et al., 2015).

Na demência a apatia pode ser um dos sintomas mais comuns e persistentes, porém ao falar em Doença de Parkinson saber que a apatia pode existir de forma individualizada da demência é importante para a definição de um tratamento e melhor qualidade de vida (DEN et al., 2015; ZIROPADJA et al., 2012; OGURU et al., 2010).

Ao tratar a Doença de Parkinson e seus sinais e sintomas não motores, a apatia é um fator importante a se observar, assim como depressão e demência que por vezes se

confundem, misturam e coexistem. Sendo assim, saber identificar e diferenciar a apatia de demais comorbidades pode melhorar a qualidade de vida do paciente e da sua família, já que ela é uma das principais causas de preocupação dos familiares de quem tem Parkinson e se trata de síndrome que muitas vezes incomoda mais quem está convivendo com o paciente do que ele próprio (ROBERT et al., 2012; PEDERSEN et al., 2009; DEN et al., 2015).

## 2 | METODOLOGIA

Esse estudo de revisão bibliográfica foi realizado por meio de pesquisa de artigos científicos escritos em inglês, obtidos na base de dados da Pubmed, EBSCO HEATH, Cochrane Library e Dynamed publicados a partir do ano de 2015. Foram utilizados descritores: Parkinson, apatia, depressão e neurodegenerativo e foram encontrados encontrados 98 artigos dos quais foram selecionados aqueles com maior relevância referente ao tema proposto. Como critérios de inclusão, foram considerados os que continham em seu resumo ao menos 2 de 4 descritores utilizados na pesquisa inicial combinados entre si e separadamente, artigos no idioma inglês, publicados entre o período de 2015 e 2021 e estudos originais, guidelines, consensos, e estudos multicêntricos, caso controle, e estudos de coorte. Foram desconsiderados artigos disponibilizados somente na forma de resumo e que não possuíam como foco principal o tema estudado e não atendiam aos demais critérios de inclusão além disso, Foram excluídos também os estudos observacionais e aqueles realizados em animais. Após análise de seleção e filtrado todo o espaço amostral obtido na busca inicial, restaram 9 artigos que foram posteriormente submetidos à leitura minuciosa para a coleta de dados e embasamento teórico para fundamentar a construção e discussão deste presente estudo que possuiu como pergunta delimitadora identificar quais são os sintomas mais comuns, qual a incidência de apatia descrita na literatura na DP, e por fim, como diagnosticar essa condição quando os primeiros sintomas surgem.

## 3 | RESULTADOS

Foram analisados alguns artigos que discorrem quanto à prevalência da apatia em portadores do parkinsonismo, assim como sua relação com depressão e demência. O jornal oficial da Academia Americana de Neurologia publicou um artigo que analisou pacientes com DP, neles foi aplicado um teste de Escala de Avaliação de Apatia (AES), os pacientes que obtiveram pontuação AES igual ou maior que 42 tiveram diagnóstico fechado para apatia, a partir dessa definição foi visto que a prevalência da apatia em pacientes com doença de Parkinson foi de 17,8%. O artigo indicou também que as áreas cerebrais frontal e temporal, e a área cerebelar, que estão envolvidas com recompensa, cognição e emoção, estão afetadas na apatia em pacientes com DP mesmo que sem demência ou depressão

(OGURU et al., 2010).

Uma revisão sistemática feita na Holanda, analisou 23 artigos e uma meta análise, mostrou uma prevalência maior de apatia em paciente com DP, do que o artigo publicado pela Academia Americana de Neurologia, no artigo holandês, a apatia em portadores de DP chegou a 39,8% dos casos, sendo que era concomitante com a depressão em 57,2% desses pacientes.

A apatia nesse estudo também foi relacionada a idade mais avançada, média menor no mini mental, e maior risco de desenvolvimento de depressão como comorbidade (metade dos pacientes apáticos também apresentavam critérios para depressão) (PEDERSEN et al., 2009).

Alguns estudos relatam a respeito da associação da apatia com depressão, e da apatia como um distúrbio não motor da DP como primário e independente de qualquer outra comorbidade (PEDERSEN et al., 2009; OGURU et al., 2010). O artigo de Belgrade teve como objetivo demonstrar que a apatia nem sempre se manifesta junto com demência ou depressão, e pode se tratar de um sintoma à parte, que não preenche critérios para as outras comorbidades (PEDERSEN et al., 2009). Para chegar às conclusões mencionadas, o artigo contou com 360 pacientes com DP, que foram avaliados pela Escala de Apatia de Starkstein (AS), Escala de Avaliação de Depressão de Hamilton de 17 itens (HDRS - 17), Escala Unificada de Avaliação da Doença de Parkinson (UPDRS), Pontuação Motora como Estadiamento de Hoehn e Yahr (HY) e Triagem cognitiva com o Mini Exame do Estado Mental (MEEM). As conclusões foram que a apatia estava comórbida com a depressão em 36,9% dos pacientes com DP, já a depressão estava presente sem apatia em 4,4% dos casos e apatia sem depressão em 23%, 35,2% dos pacientes não tinham nem apatia e nem depressão (VISANJI et al., 2015).

O Jornal de Psiquiatria Geriátrica e Neurologia também teve como objetivo analisar a correlação entre a apatia e a depressão na DP, e contou com 150 pacientes. Os testes realizados foram o Beck Depression Inventory Second Edition (BDI- II) Starkstein's Apathy Scale (AS), uma análise de qualidade de vida (QOL), Estadiamento de Hoehn e Yahr (HY), Escala Unificada de Avaliação da Doença de Parkinson (UPDRS) e o Mini Exame do Estado Mental (MMSE). Com os testes realizados a apatia foi detectada em 60% e a depressão em 56% dos pacientes analisados, a apatia era comórbida com a depressão em 43% dos pacientes, 13% apresentavam depressão sem apatia e 17% apatia sem depressão. A apatia se apresentava como síndrome comportamental independente em 15% dos 150 pacientes analisados. Depressão, demência e apatia se encontraram como estados triplamente comorbidados em 6% dos pacientes. Não houveram diferenças nos resultados clínicos entre homens e mulheres. Além dos dados estatísticos, o estudo mostrou também que a depressão possa ser causada por alterações nas conexões orbitofrontais – subcorticais enquanto que a apatia por alterações nas conexões mesial frontal – anterior, o que justificaria as duas doenças existirem como condições únicas em alguns pacientes.

O estudo também salientou que os sintomas apáticos estavam relacionados com maior gravidade de sintomas motores (ALDAKHEEL et al., 2014). Esse foi mais um estudo que demonstrou que a apatia apesar de poder estar relacionada a depressão, pode também ser um diagnóstico a parte.

|  | ACADEMIA AMERICANA DE NEUROLOGIA | REVISÃO SISTEMÁTICA DA HOLANDA | ESTUDO DE BELGRADE | JORNAL DE PSIQUIATRIA GERIÁTRICA E NEUROLOGIA | ESTUDO NORUEGA |
|--|----------------------------------|--------------------------------|--------------------|---|----------------|
| DEPRESSÃO ASSOCIADA COM APATIA                       | -                                | 57,2%                          | 36,9%              | 43%   | 10%            |
| DEMÊNCIA ASSOCIADA COM APATIA                        | -                                | -                              | -                  | -   | 6,5%           |
| APATIA ASSOCIADA COM DEPRESSÃO E DEMÊNCIA            | -                                | -                              | -                  | 6%  | 11%            |
| APATIA COMO DISTÚRBO ÚNICO                           | -                                | -                              | 23%                | 15%   | -              |
| APATIA SEM IDENTIFICAR CORRELAÇÃO COM OUTRAS DOENÇAS | 17,8%                            | 39,8%                          | -                  | -   | -              |

Tabela 1. Porcentagem de outros sintomas associados a DP e apatia de acordo com outros estudos e sociedades.

Na Noruega foi realizado também um estudo que investigou a prevalência da doença de Parkinson na comunidade relacionada com demência e depressão. O estudo contou com 232 pacientes, sendo que a apatia era avaliada com o item motivação, da Escala Unificada de Avaliação da Doença de Parkinson. Nesse estudo a apatia foi vista em 38% dos pacientes, em 11% coexistia com a depressão e demência, 10% tinham apatia e depressão mas não tinham demência, 6,5% apatia e demência sem a presença de depressão e 9% mostravam apatia mas sem sinais de depressão ou demência. A apatia também foi relacionada a sintomas motores mais graves e foi explicada por uma possível disfunção da via nigro estrial.

A apatia pode ser considerada um sintoma residual da depressão e até mesmo efeito colateral de medicações como antidepressivos ou antipsicóticos. Os estudos em geral mostraram que não parece haver correlação entre apatia e duração, dosagem de levodopa ou gravidade da doença, além de que as mudanças cerebrais não parecem ser as mesmas relacionadas a sintomas motores (ROBERT et al., 2012).

## 4 | DISCUSSÃO

A doença de Parkinson (DP) é mais conhecida por seus sintomas motores de bradicinesia, tremor e rigidez, porém, muitos pacientes diagnosticados com DP apresentam sintomas não motores, sendo um deles a apatia (PEDERSEN et al., 2009).

A apatia pode ser definida por um conjunto de alterações comportamentais, emocionais e cognitivas, que promovem no paciente uma redução da motivação em relação a execução de tarefas diárias e atividades que antes lhe chamavam atenção, diminuição do esforço para a realização de atividades cotidianas, falta de interesse generalizada envolvendo questões pessoais e relativas aos outros, indiferença em variados âmbitos de sua vivência e redução do afeto (PEDERSEN et al., 2009).

Por causar grandes mudanças no dia a dia do portador do Parkinson, a apatia é um dos principais motivos de preocupação por parte dos familiares dos pacientes, e é por vezes confundida com depressão e demência (que podem também se tratar de condições coexistentes), sendo assim, além da definição da apatia, é importante saber definir bem diagnósticos que se assemelham (PEDERSEN et al., 2009; VISANJI et al., 2015).

A depressão nos idosos (que são os principais portadores da DP) pode ser bem diagnosticada pela Escala de Depressão Geriátrica 30 (GDS - 30), que define 30 critérios para um diagnóstico depressivo (MACHADO et al., 2019; PEDERSEN et al., 2009; OGURU et al., 2010). No idoso é importante que esses critérios sejam readaptados já que a manifestação da depressão pode ser diferente, e estar mais associada a quedas, deficiências cognitivas, distúrbios de sono, desnutrição, autonegligência e aumento de risco de morbidade e mortalidade (PEDERSEN et al., 2009; VISANJI et al., 2015). A depressão em quem tem DP e uma idade mais elevada, pode ser um desafio a ser diagnosticada já que sintomas afetivos são mais incomuns na terceira idade se quando comparado com adultos e crianças, e em pacientes mais idosos pode também apresentar sintomas cognitivos e somáticos que são facilmente confundidos com idade ou mesmo outras doenças pré existentes (ALDAKHEEL et al., 2014). Já a demência se trata de uma perda em amplo domínio cognitivo, que é grave o suficiente para afetar a função social e/ou ocupacional (PEDERSEN et al., 2009; CAMARGO et al., 2016; VISANJI et al., 2015).

Para diagnosticar a demência, é preciso avaliar a história do paciente e verificar se houve declínio na cognição e prejuízo nas atividades diárias, o que deve ser confirmado por alguém da convivência do paciente, deve ser feito também um exame completo do estado mental que seja capaz de definir possíveis alterações na memória, cognição, linguagem, função executiva, orientação espacial e até mesmo humor (PEDERSEN et al., 2009; CAMARGO et al., 2016; ZIROPADJA et al., 2012). Questionários de triagem de cognição e teste neuropsicológico são cruciais para identificação da demência (ROBERT et al., 2012).

Os estudos analisados, sugerem também, que a apatia pode se sobrepor a estados depressivos, chegando a depressão atingir mais da metade dos pacientes com apatia,

o que torna a diferenciação por vezes difícil, e que a apatia pode até mesmo ser um sintoma residual após um episódio de depressão ou efeito colateral de medicações como antidepressivos e antipsicóticos (VISANJI et al., 2015).

Ao analisar demência, apatia e depressão, é possível perceber também que a doença que mais se encontra relacionada com a apatia é a depressão (DEN et al., 2015; ZIROPADJA et al., 2012).

Outra observação de grande valia é que a apatia parece não depender de outras características do parkinsonismo como duração, gravidade e dosagem de levodopa, o que faz alguns estudiosos acreditarem que as mudanças cerebrais fisiopatológicas da apatia, não parecem ter as mesmas causas e nem ocorrerem nos mesmos locais cerebrais, dos sintomas motores (VISANJI et al., 2015; ROBERT et al., 2012). Os tratamentos direcionados a estados apáticos, depressivos e demenciais podem se diferenciar em alguns aspectos, por isso diferenciar as três doenças é interessante para evitar que o paciente seja exposto a tratamentos desnecessários (PEDERSEN et al., 2009; ZIROPADJA et al., 2012; ROBERT et al., 2012).

Na demência cuidados relacionados a nutrição, prática de exercícios físicos, investigação de perda de audição, qualidade do sono, treinamento cognitivo e de reabilitação, tentativa de maior engajamento social, cuidado com a fragilidade e medicação do paciente são pontos de intervenção importantes (PEDERSEN et al., 2009; VISANJI et al., 2015; ALDAKHEEL et al., 2014). O tratamento na demência envolve cuidados relacionadas a nutrição, prática de exercícios físicos, investigação de perda de audição, qualidade do sono, treinamento cognitivo e de reabilitação, tentativa de maior engajamento social, cuidado com a fragilidade e medicação do paciente (CAMARGO et al., 2016; OGURU et al., 2010; VISANJI et al., 2015). Medicações anti colinesterásicas também podem ser utilizadas, no caso da demência relacionada a DP a Rivastigmina é uma opção a ser considerada (ALDAKHEEL et al., 2014).

O tratamento da depressão no parkinson envolve utilização de Antidepressivos tricíclicos (ADT's) e Inibidores Seletivos da Recaptação da Serotonina (ISRS's), porém esses devem ser utilizados com cuidado, já que seus efeitos colaterais, como agitação, tonturas e hipotensão ortostática podem piorar a situação clínica dos pacientes com DP que já apresentam sintomas motores, fato que salienta ainda mais a importância de um diagnóstico correto das condições subclínicas relacionadas à Doença de Parkinson (MACHADO et al., 2019; ZIROPADJA et al., 2012; VISANJI et al., 2015).

## 5 | CONCLUSÃO

Os estudos analisados pelo presente artigo chegaram a porcentagens diferentes de correlação entre apatia, demência e depressão porém a conclusão foi a mesma, que a apatia pode se tratar de uma síndrome única e sem correlação com as outras duas

comorbidades.

A apatia é um diagnóstico comum não motor na Doença de Parkinson, que pode ser entendida como uma síndrome clínica independente de seus principais diagnósticos diferenciais, que são demência e depressão. Existem pacientes que têm depressão e demências em comorbidade com a apatia, porém a apatia também foi diagnóstico único e isolado em todos os casos analisados, ou seja, ela não depende de outras doenças para existir.

Por se tratar de uma síndrome independente e não de sintoma de outras síndromes, é importante saber diferenciar bem a apatia de seus diagnósticos diferenciais, já que isso evita tratamentos desnecessários que podem inclusive piorar a situação de base do paciente, e deixa a família mais tranquila e a par da verdadeira da sua verdadeira situação.

## REFERÊNCIAS

ALDAKHEEL, A, et al. **Pathogenesis-targeted, diseasemodifying therapies in Parkinson disease.** *Neurother* 2014; 11: 6–23

CAMARGO, CHF, et al. **The perception of apathy by caregivers of patients with dementia in Parkinson's disease.** *Dement neuropsychol.* 2016 Dec;10(4):339–43. doi: 10.1590/s1980-5764-2016dn1004014

DEN, MGHE, et al. **Apathy in Parkinson's disease: A systematic review and meta-analysis.** *Mov Disord.* 2015 May;30(6):759–69. doi: 10.1002/mds.26208

MACHADO, IPR, et al. **ALTERAÇÕES NEUROPSIQUIÁTRICAS NA DOENÇA DE PARKINSON: DEPRESSÃO, APATIA E OS EFEITOS DA PRÁTICA DE DANÇA.** In: Bases Conceituais da Saúde 3. 1st ed. Atena Editora; 2019. p. 18–33. [accessed 13 Sep 2021] Available from: <https://www.atenaeditora.com.br/wp-content/uploads/2019/02/e-book-Bases- Conceituais-da-Sa%C3%BAde-3.pdf>

OGURU, M, et al. **Apathy and depression in Parkinson disease.** *J Geriatr Psychiatry Neurol.* 2010 Mar;23(1):35–41. doi: 10.1177/0891988709351834

PEDERSEN, et al. **Prevalence and clinical correlates of apathy in Parkinson's disease: a community-based study.** *Parkinsonism Relat Disord.* 2009 May;15(4):295–9. doi: 10.1016/j.parkreldis.2008.07.006

ROBERT, G, et al. **Apathy in patients with Parkinson disease without dementia or depression: a PET study.** *Neurology.* 2012 Sep 11;79(11):1155–60. doi: 10.1212/WNL.0b013e3182698c75

VISANJI, NP, et al. **Colonic mucosal  $\alpha$ -synuclein lacks specificity as a biomarker for Parkinson disease.** *Neurology* 2015; 84: 609–16.

ZIROPADJA, L, et al. **Apathy and depression in Parkinson's disease: the Belgrade PD study report.** *Parkinsonism Relat Disord.* 2012 May;18(4):339–42. doi: 10.1016/j.parkreldis.2011.11.020