

*Т. Н. Слободин, канд. мед. наук, доцент каф. неврології № 1
Національна медичинська академія послєдипломного освіти
ім. П. Л. Шупика (г. Київ)*

МОТИВАЦІОННІ НАРУШЕННЯ ПРИ БОЛЕЗНІ ПАРКІНСОНА

В результаті обстеження 180 хворих з болєзню Паркінсона (БП) мотиваційні порушення, позначені терміном «апатія», були виявлені у 30 % хворих, на основі використання I частини Уніфікованої шкали БП і Шкали апатії (Starkstein), валідизованої для хворих БП. Апатія позитивно корелювала з віком хворих БП, болєе вираженим двигатєльним дефіцитом, наявністю постуральної неустойчивості, «застываний», показателями депресії по шкалі Бека і когнітивними порушеннями.

Ключові слова: болєзнь Паркінсона, мотиваційні порушення.

В новій версії I частини Уніфікованої шкали оцєнки болєзні Паркінсона (УШОБП), запропонованої Movement Disorders Society в 2008 році, підпункт 1.5 позначається як «апатія» і позначає рівень спонтанної активності, мотивації, ініціативи, а вопрос, задаваний пацієнту, звучить: «Чувствовали ли Вы безразличие, выполняя работу или общаясь с людьми в течение последней недели?» [1].

Термін «апатія» був привнесєн грецькими філософами-стоїками для позначення позбавлєних емоцій і страстей состояний, таких як страх, болє, влєчение, удовольствие. В нейропсихіатричєской літературі апатія визначається як відсутність або втрата чувств, емоцій, інтереса, мотивації, не звязаних з зниженням рівня свідомості, когнітивних функцій або емоційного дистрєсса [2], позже Levy & Dubois [3] запропоували феноменологічний підхід к визначєнню апатії як кількєстєвєнному зниженню самогенеруємого произвольного і целєнаправленого поведєния. Согласно сучасному взгляду на апатію, причиною її може служить порушення на болєм отрезке пути, визначаєющем целєнаправленое поведєние: а) на пути формирования эмоционального ответа на внутренние и внешние импульсы; б) создания намерения (замысла действия); в) выбора цели; г) создания плана действия; д) его выполнения; е) контроля за выполненным действием для создания решения о дальнейших действиях.

Исходя из этого, апатія представляє собой гетерогенное состояние, причиною которого может быть нарушение аффективно-эмоционального процесса, когнітивного процесса і механизма аутоактивации (рис. 1).

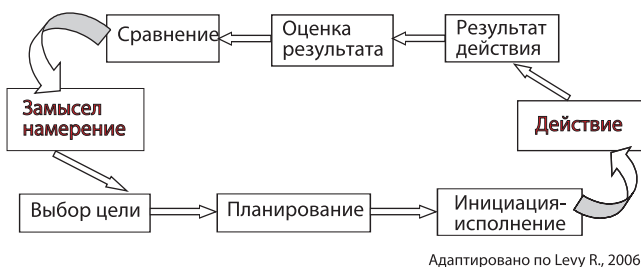


Рис. 1. Модель формирования целєнаправленого поведєния

Среди неврологических заболеваний встречаемость апатии велика при болєзні Альцгеймера, болєзні Паркінсона, инсультах, травмах мозга; апатія являється частим синдромом многих психических заболеваний і одним из симптомов депресії. Типичным проявлением апатії является отсутствие как негативных эмоций, так и позитивных: жалобы могут вовсе отсутствовать, отражая безразличие к болєм проявлениям жизни. Болєной с болєзню Паркінсона (БП) і апатією не выражает желаний і целый день может проводить в постели или сидя перед телевизором, просмотривая все передачи, не отдавая предпочтения какой-либо, оставаясь безразличным и не выражая негодования при прерывании, казалось бы интересующей его передачи. Для начала болєго вида деятельности болєному необходимо постороннее поощрение і подталкивание. Эмоциональное уплощение, отсутствие желаний, посылы (намерения) к болєй деятельности і как итог — безразличное і бездеятельное времяпровождение, относящееся как к умственной, так и к физической деятельности. По данным литературы, когнітивная і физическая бездеятельность приводит к нарушению процессов нейрогенеза в головном мозге і риску когнітивных нарушений, а болєные с апатією і умеренными когнітивными нарушениями, оказываются в группе риска развития деменции [4, 5].

Нашей целью было установить, являются ли мотиваційные нарушения при БП проявлением самой болєзні, определяя связь апатії с тяжестью і характером двигательного дефіцита, проявлением депресії при БП, результатом когнітивных нарушений или самостоятельным состоянием. Нашей задачей было также определить патогенетическую основу для апатії у болєных БП, опираясь на собственные клинические наблюдения і изучение результатов нейровизуализационных і экспериментальных исследований по данным литературы.

Было обстежено 180 болєных БП, среди которых у 42 — была выявлена деменция (≤ 24 балла согласно тестирования по Краткой шкале оцєнки психического состояния (КШОПС)). Остальным пациентам когнітивные функции тестировали с помощью заданий на беглость речи: семантическая беглость (СБ) оцєнивалась при просьбе назвать как можно болєе животных, фонемическая беглость (ФБ) — как можно болєе слов на букву «С» і альтернирующая беглость (АБ) — задания с чередованием первого і второго условия, но с заменой животных на растения, а буквы «С» — на «К». На выполнение каждого задания давалась 1 минута. Критерием снижения исполнительных функций являлось: СБ < 10; ФБ < 15; АБ < 8 правильно названных слов за минуту (19, 20 — № 4). Этот тест считается болєе чувствительным для оцєнки исполнительных функций у болєных БП (7).

Для оцєнки наличия депресії у болєных БП для скрининга использовали I часть УШОБП, для оцєнки

степени тяжести — критерии депрессии МКБ-10 и шкалу депрессии Бека (ШДБ). Критерием клинически значимой депрессии у больных БП считали количество баллов ≥ 14 . Учитывали наличие симптомов апатии у больных БП с депрессией (по ШДБ — 12, 13, 15 вопросы).

Для оценки наличия и степени выраженности апатии, использовали специальную Шкалу апатии (Starkstein, 1992) (ША), в которой отсутствуют вопросы, касающиеся ключевых симптомов депрессии, такие как тоска, негативные мысли, а также соматические проявления депрессии, которые к тому же могут перекрываться с проявлениями БП, что дало возможность выделить апатию как изолированное проявление, а не только в структуре депрессивного синдрома.

ША содержит 14 вопросов, объединяющих 4 домена — поведенческий (снижение прилагаемого усилия, энергичности для повседневной активности, зависимость от чужих напоминаний, подсказок, поощрений в отношении планирования дня), когнитивный (снижение интереса в постижении, узнавании нового) и эмоциональный (обеднение эмоциональных реакций на любые события, безразличие к близким) (5.6 — №3, №4). Количество баллов ≥ 14 оценивалось как клинически значимая апатия.

Демографические и клинические особенности обследуемых пациентов с БП указаны в табл.1 и 2.

Таблица 1

Распределение больных по демографическим показателям

Общее к-во больных	Распределение по полу	Средний возраст, лет	Продолжит. болезни	Стадия по Hoehn & Yahr
180	Мужчин — 94 (52,2%) Женщин — 86 (47,7%)	68,5 \pm 7,5	5,6 \pm 4,8	1 — 3 (1,6%) 2 — 60 (33%) 3 — 117 (62%) 4 — 0

Согласно оценке апатии по I части УШОБП (пункт 1.5) больные были распределены на две группы. Первую группу составили больные, не отметившие у себя признаков нарушения мотивации, вторую — с баллом ≥ 1 .

Таблица 2

Распределение больных по клиническим показателям

	Больные без апатии	Больные с апатией
Количество больных	125	55
Возраст	64,1 \pm 9,8	69,8 \pm 9,4
КШОПС	27,4 \pm 3,9	23,6 \pm 6,1
Беглость речи (общий балл)	35,6 \pm 6,7	29,3 \pm 2,6
УШОБП (общий балл)	35,9 \pm 20,1	54,2 \pm 21,8
ШД Бека	9,2 \pm 7,4	15,0 \pm 7,2
Шкала апатии	10,4 \pm 5,3	25,0 \pm 4,7
Стадии по Hoehn & Yahr:		
1—2	49 (27,2%)	10 (5,5%)
3	76 (42,2%)	45 (25%)
Прием АДР*	34 (18%)	2 (1,1%)

Примечание: АДР — агонисты дофаминовых рецепторов

Как видно из таблицы 2, больные с апатией были старше, имели более высокие показатели по УШОПС, т. е. более выраженный двигательный дефицит, имели более высокие показатели депрессии по шкале Бека и более выраженные когнитивные нарушения. При оценке взаимосвязи апатии с клиническим вариантом БП, было выявлено сочетание апатии с преимущественно акинетико-ригидным вариантом БП, более выраженными нарушениями равновесия и наличием «застываний». Хотя если рассматривать отдельные клинические случаи, апатия наблюдалась и у пациентов в возрасте до 50 лет, с недавним началом болезни, без клинически значимой депрессии, но с проявлениями ангедонии, причем наблюдавшейся на протяжении всей жизни и формировавшей определенный личностный портрет (при заполнении шкалы удовольствия Снайта — Гамильтона они выражали недоумение, т. к. им было не свойственно испытывать удовольствие от обычных, но приятных вещей; они отличались исполнительностью, с одинаковым желанием выполняли и рутинную, и творческую работу, причем всегда — при дополнительном поощрении со стороны членов семьи или следуя выполнению четко очерченных обязанностей). Клинические проявления БП у этих больных соответствовали вышеизложенным, характерным для группы больных с апатией.

Сопоставление результатов экспериментальных исследований и данных функциональной МРТ по вопросам изучения патогенетических механизмов апатии согласно литературным источникам с данными нашего клинического исследования позволило создать представление о патогенезе мотивационных нарушений при БП и объяснить полученные клинические параллели двигательных и эмоционально-когнитивных нарушений у больных БП.

Если обратиться к схеме (рис. 2), целенаправленное поведение начинается с принятия решения о характере предстоящего действия на основе предвидения будущего вознаграждения, учитывая текущие обстоятельства. Этот процесс регулируется дофаминергической иннервацией прилежащего ядра (Nacc) из вентральной покрышечной области (VTA). Снижение чувствительности к вознаграждающим стимулам, называемое ангедонией, уже на первой ступени формирования поведенческого акта может нарушить целенаправленное поведение. VTA и Nacc получают сигналы из множества источников, наиболее выдающимися из которых являются префронтальная кора (PFC), миндалина (Amg) и гиппокамп (Hipp), т. е. областей, имеющих отношение к вниманию, исполнительным функциям (планированию действия, осуществлению его и оценке выполненного действия), эмоциональной памяти.

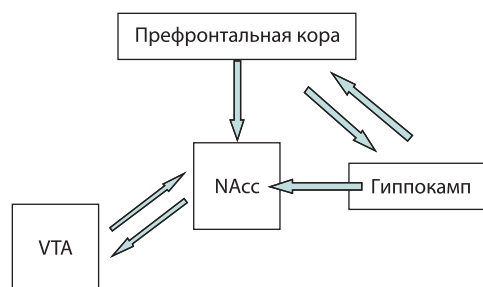


Рис. 2. Мезолимбическая дофаминергическая система «вознаграждения»

Доказано, що дофамін є основним нейромедіатором, модулюючим систему винагородження. Дослідження з використанням фМРТ показали, що не тільки наркотичні речовини, але й інші види приємної діяльності у людей збільшують рівень дофаміну в Насс. Передбачається, що той же механізм закладений в інші види поведінки, приносять задоволення (шопінг, азартні ігри, нанесення поразень заляктованому ворогу), які важко смодельовувати, використовуючи фМРТ. Подібну поведінку ми невольно моделюємо у пацієнтів з БП: при прийомі агоністів дофамінових рецепторів у деяких з них розвивається непереодолиме бажання виконувати певний вид діяльності (ігри в азартні ігри, шопінг, гіперсексуальне поведіння, захоплення комп'ютером, порнографією), порой в шкоду цілеспрямованої діяльності (їжі або сну). Цей синдром, називаний синдромом дофамінової дисрегуляції, розвивається менше ніж у 10% хворих, приймаючих дофамінові агоністи, і свідчить про збереження VTA, яка порівняно з чорною речовиною менш вразлива при БП. І навпаки, ангедонія, депресія, апатія — стани, клінічно підтверджують залучення в нейродегенеративний процес не тільки чорної речовини, але й вентрально розташованої VTA, що забезпечує дофамінергічну іннервацію лімбічних структур і кори.

В Насс оцінка дії перетворюється в само дію, запускане системою винагородження. Між нею і дорзоплатальною фронтальною корою (ДЛФК), що виконує виконавчу функцію, приймає безпосередню участь в виконанні дії, процес планування дії відбувається в базальних гангліях, що грають роль «фільтра» і виділяють найбільш важливий стимул серед усіх надходять, для наділення його в ДЛФК. Якщо система винагородження грає роль емоційно-афективного зв'язу в процесі виконання дії, ДЛФК — когнітивного, виконавчого, то БГ забезпечують процес аутоактивації.

Ураховуючи те, що апатія — це дофамінзалежний синдром, слід передбачити, що при БП вона належить до емоційно-афективного підтипу порушення цілеспрямованої діяльності і часто поєднується з депресивним синдромом. Цим можна пояснити наявність апатії на ранніх етапах хвороби у відносно молодих хворих без помітних когнітивних порушень, але, як показали наші дослідження, є більш ніж достатньою ознакою виконавчих функцій по оцінці тесту на беглоту мови. Однак цим не обмежується патогенез порушення цілеспрямованої діяльності при БП. Недостатня дофамінергічна іннервація БГ призводить до дисбалансу між їх гіперактивністю і відносно зниженою активністю кори, наслідком чого є порушення процесу аутоактивації і більшою мірою для виконання дії потрібен стимул ззовні (підтримка, поощрення, допомога в плануванні дії). В експериментах останніх років було показано, що при виконанні рухової задачі на вільний вибір дії у хворих з БП спостерігався гіпометаболізм ДЛФК, який відновлювався при призначенні АДР. Наше дослідження демонструє, що в групі хворих з апатією значно менше застосовували АДР. Це може пояснюватися старшим віком цих пацієнтів і наявністю когнітивних порушень, ураховуючи ризик розвитку психозів у цих

хворих при призначенні АДР. Однак наш досвід демонструє позитивні клінічні ефекти при призначенні АДР хворим старших вікових груп без деменції, але в мінімальних терапевтичних дозах. Це підтверджує і дані Всеукраїнського багатрентрового дослідження «Прометей» (2004—2005 рр.), згідно з якими пріробеділ (Проноран) надає позитивний вплив на когнітивні функції у хворих з БП при призначенні мінімальних доз — 50 мг на добу (1 таб.). Це, ймовірно, пов'язано з впливом Пронорана не тільки на дофамінові D3-рецептори лімбічних структур, але й з його додатковим впливом на норадренергічну систему, що призводить до підвищення енергичності і загальної активності хворих.

Не можна ігнорувати питання порушення холінергічних проєкцій із середнього мозку на коркові регіони, обумовленого порушенням дофамінергічної іннервації структур мозку, що є джерелами ацетилхоліну. Саме цим механізмом можна пояснити облигатність когнітивних порушень при БП, але не завжди (що діагноз БП ставить під сумнів), а в результаті прогресування нейродегенеративного процесу. Тому апатія частіше зустрічалася у наших хворих старших вікових груп з більшою тривалістю захворювання.

Зайнятість мезолімбічних дофамінергічних образунків при БП (гибель дофамінергічних нейронів VTA) обумовлює високу коморбідність депресії і апатії у хворих з БП, яку можна трактувати як єдиний процес і виділити особливий «апатический» варіант депресії при БП. Навіть при наявності когнітивних складових депресії, таких як тоска, почуття провини, безнадійності, суїцидальних мислей і висловлювань, у хворих з БП суїциди є великою рідкістю, що можна пояснити наявністю апатії, т. є. порушенням цілеспрямованої діяльності на всіх етапах (емоційно-афективному, когнітивному, етапі аутоактивації). При цьому варіанті депресії не рекомендується призначати інгібіторів зворотного захоплення серотоніну (СІЗС) із-за ризику «обнаження» апатії при нивелюванні депресивного настрою. Найкращим медикаментозним поєднанням вважаємо АДР з антихолінергічними препаратами.

Додатковим внеском в механізм розвитку апатії можуть бути ендокринні порушення. Проведене додаткове дослідження рівня тестостерону у хворих з БП чоловічої статі показало, що рівень тестостерону в групі хворих з апатією був нижче ($1,8 \pm 0,7$), ніж у хворих без неї ($3,2 \pm 2,5$), $p \leq 0,05$. Ці дані відкривають нові перспективи для розуміння патогенезу і лікування мотиваційних порушень.

Проведене дослідження дозволяє зробити наступні висновки.

Апатія при БП є проявом емоційно-когнітивної складової єдиного дисрегуляторного процесу.

При БП слід виділити особливий варіант депресії, «апатический», супроводжується когнітивними проявами депресії в формі почуття тоски, почуття провини і безнадійності при відсутності суїцидів із-за проявлених апатії.

Слід відмовитися від призначення селективних інгібіторів зворотного захоплення серотоніну при наявності симптомів апатії в структурі депресивного синдрому із-за можливого посилення проявлених апатії.

Препаратами вибору при наявності апатії являються агоністи дофамінових рецепторів, даже у пацієнтів старших вікових груп, але без деменції. Целеобразно їх поєднання з холінергічними препаратами. При поєднанні апатії з деменцією у хворих БП рекомендується застосування холінергічної терапії.

Сниження рівня тестостерону вносить вклад в патогенез мотиваційних порушень при БП.

Список літератури

1. Болезнь Паркинсона: диагностические критерии и стратегия лечения: учебное пособие / Ю. И. Головченко, И. Н. Карабань, Т. Н. Калищук-Слободин. — Киев: МЗ Украины, 2008. — 68 с.
2. Marin, R. S. Apathy: a neuropsychiatric syndrome / R. S. Marin // J. Neuropsychiatry / Clin. Neurosci. — 1991. — №3. — P. 243—254.
3. Levy, R. Apathy and functional anatomy of the prefrontal cortex-basal ganglia circuits / R. Levy, B. Dubois // Cereb. Cortex. — 2006. — № 16. — P. 916—928.
4. Robert, P. H. Apathy in patients with mild cognitive impairment and risk of developing dementia of Alzheimer's disease: a one-year follow-up study / P. H. Robert, C. Berr, M. Volteau [et al.] // Clin. Neurol. Neurosurg. — 2006. — № 108. — P. 733—736.
5. Starkstien, S. E. A prospective longitudinal study of apathy in AD / S. E. Starkstien, R. Jorge, R. Mizrahi, R. G. Robinson // Ibid. — 2006. — № 77. — P. 8—11.
6. The FAB: a frontal assessment battery at bedside / B. Dubois, A. Slachevsky, I. Litvan, B. Pillon // Neurology. — 2000. — №55. — P. 1621—1626.
7. Захаров, В. В. Всероссийская программа изучения эпидемиологии и терапии когнитивных расстройств в пожилом возрасте / В. В. Захаров, Н. Н. Яхно // Неврологический журнал. — 2006. — № 2.

Надійшла до редакції 19.11.09 р.

Т. Н. Слободин

Національна медична академія післядипломної освіти
ім. П. Л. Шупика МОЗ України
(м. Київ)

Мотиваційні порушення при хворобі Паркінсона

У результаті обстеження 180 хворих на хворобу Паркінсона (ХП) мотиваційні порушення, позначувані терміном «апатія», були виявлені у 30 % хворих, на підставі використання I частини Уніфікованої шкали ХП і Шкали апатії (Starkstein), валідизованої для хворих на ХП. Апатія позитивно корелювала з віком хворих ХП, більш вираженим руховим дефіцитом, наявністю постуральної нестійкості, «застигань», показниками депресії по шкалі Бека й когнітивних порушень.

Ключові слова: хвороба Паркінсона, мотиваційні порушення.

T. N. Slobodin

National medical Academy of Postgraduate Education
named after P. L. Shupyk of the Ministry of Health of Ukraine
(Kyiv)

Disorders of motivations in Parkinson's disease

On the base of application of the Part I of the Unified PD Rating Scale and Apathy Scale (Starkstein) validated for patients with Parkinson's disease (PD) in 30 % of 180 patients with PD examined disorders of motivations (called as "apathy") were detected. Apathy correlated positively with age of the patients, a significant movement deficit, a presence of postural instability, "freezings", scores on Beck Depression Scale, and cognitive impairments.

Keywords: Parkinson's disease, impairments of motivations.