

Parkinson-Krankheit und Psychosen

Jacopo Vittoriano Bizzarri · Giancarlo Giupponi · Ignazio Maniscalco · Patrizia Schroffenegger ·
Andreas Conca · Hans Peter Kapfhammer

Eingegangen: 4. August 2014 / Angenommen: 28. November 2014 / Online publiziert: 14. Januar 2015
© Springer-Verlag Wien 2014

Zusammenfassung Psychotische Symptome stehen bei der Parkinson-Krankheit (PD) in Zusammenhang mit erhöhter Beeinträchtigung, einer Verschlechterung der Lebensqualität und einer schlechteren Langzeitprognose. In diesem Artikel wird über klinische Merkmale, Hypothesen über die Pathogenese, und aktuelle Strategien für die Behandlung der Parkinson-Krankheit Psychose (PDP) berichtet. Nach epidemiologischen Studien liegt die Prävalenz von PDP zwischen 20 bis 40 %. Komplexe visuelle Halluzinationen sind die häufigsten psychotischen Symptome und bei 17 bis 72 % der Patienten vorhanden. Andere sensorische Störungen umfassen taktile Halluzinationen, das Gefühl der Präsenz und visuelle Illusionen. Halluzinationen sind häufig von Wahnvorstellungen, deren häufigsten Themen Verfolgung und Eifersucht sind, begleitet. Die Pathophysiologie der PDP bleibt unklar. Verschiedene Faktoren sind beteiligt, darunter Levo-Dopa und Dopamin-Medikamente, Neurotransmitter Ungleichgewichte, neuroanatomische Veränderungen, abnormale visuell-räumliche Prozesse und genetische Veranlagung. Der erste Schritt bei der Behandlung von anhaltenden und problematischen PDP ist die Reduktion der Anti-PD-Medikamente. Die Therapiewahl fällt auf Antipsychotika der zweiten Generation, wobei sich Clozapin als effektivstes und verträglichstes Medikament bei Parkinson-Patienten erwiesen hat.

Schlüsselwörter Parkinsonsyndrom · Organische Psychosen · Krankheitsbild · Pathophysiologie · Therapie

Parkinson's disease and psychoses

Summary Psychotic symptoms are common in Parkinson's disease (PD) and are associated with increased disability, worsened quality of life, and poor long-term prognosis. In this article, clinical features, hypotheses on pathogenesis, and current treatment strategies for Parkinson's disease psychosis (PDP) are reviewed. According to epidemiological studies, the prevalence of PDP is between 20 to 40 %. Complex visual hallucinations are the most common psychotic symptoms and are present in 17–72 % of the patients. Other sensory disturbances encompass tactile hallucinations and minor hallucinatory phenomena, such as sense of presence and visual illusions. Hallucinations are often accompanied by delusions, whose most frequent themes are persecution and jealousy. The pathophysiology of PDP remains unclear. Different factors have been implicated, including Levodopa and dopaminergic medications, neurotransmitter imbalances, neuroanatomic alterations, abnormal visuospatial processes, and genetic predisposition. The first-line strategy in the treatment of persistent and problematic PDP is represented by reduction in anti-PD medications. Second-generation antipsychotics are the treatment of choice, with clozapine being demonstrated as the most effective and tolerable drug for PD patients.

Keywords Parkinson's syndrome · Organic psychosis · Clinical picture · Pathophysiology · Therapy

I. Maniscalco (✉) · J. V. Bizzarri · G. Giupponi · P. Schroffenegger ·
A. Conca
LKH S. Maurizio,
Boehlerstr. Nr. 5,
39100 Bozen, Italien
E-Mail: ignazio.maniscalco@asbz.it

H. P. Kapfhammer
Klinik für Psychiatrie, Medizinische Universität Graz
Auenbruggerplatz 31/1,
8036 Graz, Österreich
E-Mail: Hans-peter.kapfhammer@klinikum-graz.at

Einführung

Die Parkinson-Krankheit (PD - Parkinson's disease) ist ein multidimensionales Syndrom, welches durch die motorischen Kardinalsymptome gekennzeichnet ist: Ruhetremor, Bradykinese, Rigor und Gangstörungen. Allerdings ist der Verlauf der PD häufig durch nicht-motorische Symptome wie Apathie, Depression, Demenz und Psychosen (PDP) verkompliziert, die oft noch mehr als die motorischen Symptome beeinträchtigen [1]. Insbesondere die PDP ist durch eine ungünstige Prognose gekennzeichnet und mit einer verschlechterten Lebensqualität, erhöhter Behinderung, Pflegebedürftigkeit und Mortalität verbunden [2-9]. Psychotische Symptome treten bei etwa 30 % der Patienten mit PD auf [10-16].

Es gibt keine einheitlichen diagnostischen Kriterien für Psychosen bei der PD. Eine Arbeitsgruppe [17] des „National Institute for Neurological Diseases and Stroke“ (NINDS) und des „National Institute of Mental Health“ (NIMH) schlugen diagnostische Kriterien im Stil des „Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders IV-TR“ (DSM-IV-TR) vor. Die Expertengruppe hielt fest, dass die PD-Psychose spezifische, zeitliche und klinische Merkmale aufweise, die eine Unterscheidung von anderen psychotischen Erkrankungen, wie Schizophrenie und Psychosen nach Substanzmissbrauch ermögliche. Das klinische Profil der PD-Psychose wird vor allem durch Halluzinationen gekennzeichnet, darunter versteht man visuelle Halluzinationen und andere sensorische Störungen, wie Illusionen und „Gefühle der Präsenz“, und paranoide Wahnvorstellungen, die in der Regel zusätzlich zu Halluzinationen bestehen. Psychotische Symptome treten meist mehrere Jahre nach der Diagnose der PD auf [18, 19].

Die Pathogenese der PD Psychose ist nicht ganz klar. Medikamente zur Behandlung von PD scheinen nicht ausreichend oder notwendig zu sein, um die PD-Psychose hervorzurufen. Andere intrinsische und extrinsische Faktoren können zum Auftreten von PD-Psychosen beitragen.

In der vorliegenden Arbeit werden wir klinische Merkmale und Hypothesen über die Pathogenese der PD-Psychosen betrachten. Darüber hinaus werden wir aktuelle Behandlungsstrategien für PD Psychosen beschreiben.

Methodik

Als primäre Quelle wurde eine elektronische Überprüfung der MEDLINE verwendet, ohne zeitliche Grenzen, mit zusätzlicher Verwendung von persönlichen Archiven und Referenzlisten in relevanten Arbeiten in englischer und deutscher Sprache. Es wurde gezielt nach Ätiopathogenese und empirisch erprobten Therapien von psychotischen Störungen bei Parkinson gesucht.

Als sekundäre Quelle wurden veröffentlichte Zusammenfassungen von wissenschaftlichen Tagungen verwendet, oder englische Abstracts von veröffentlichten nicht-englischen Zeitschriften, die vor allem zusätzliche

Informationen jüngerer Datums über Psychosen bei Parkinson lieferten.

Folgende Suchbegriffen wurden eingegeben: Parkinson AND Psychose, Parkinson AND Psychosebehandlung, Parkinson AND Psychosebehandlungen, Parkinson AND Psychosedation, Parkinson AND Psychosedativ, Parkinson AND Psychosedativa, Parkinson AND Psychosedative, Parkinson AND Psychosedatives, Parkinson AND Psychoseerkrankungen, Parkinson AND Psychoseformen, Parkinson AND Psychoseforschung, Parkinson AND Psychoseinduzierte, Parkinson AND Psychosen, Parkinson AND Psychosenbehandlung, Parkinson AND Psychosenforschung, Parkinson AND Psychosenpsychotherapie, Parkinson AND Psychosentherapie, Parkinson AND Psychosepatienten, Parkinson AND Psychoseprävention, Parkinson AND Psychoserezidive, Parkinson AND Psychoserisiko, Parkinson AND Psychoses, Parkinson AND Psychosis, Parkinson AND Psychotic, Parkinson AND Psychotics, Parkinson AND Psychotisch, Parkinson AND Psychotische, Parkinson AND delusion, Parkinson AND delusional, Parkinson AND delusions, Parkinson AND hallucination, Parkinson AND Halluzinationen, Parkinson AND hallucinations, Parkinson AND Wahn, Parkinson AND Wahnidee, Parkinson AND Wahnvorstellung.

Klinische Merkmale

Visuelle Halluzinationen

Komplexe visuelle Halluzinationen sind die häufigsten psychotischen Symptome bei PD-Psychosen [20-25]. Visuelle Halluzinationen beinhalten im Allgemeinen Menschen (vertraute oder nicht vertraute) und seltener Tiere oder unbelebte Objekte (Gebäude, Landschaften), und ihr Inhalt ist wiederkehrend. Normalerweise sind es einzelne Halluzinationen, meist in Bewegung und unscharf. Selten sind die Halluzinationen statisch [22]. Die Halluzinationen treten meist in Schüben auf, dauern Sekunden bis zu einigen Minuten. Sie neigen dazu, bei niedriger Umgebungsstimulation aufzutreten, am Abend oder in einer ruhigen Umgebung. Sie erscheinen auch plötzlich bei geöffneten Augen des Patienten. Es kann schwierig sein, sie von Träumen, Alpträumen, oder von REM-assoziierten Verhaltensstörungen zu unterscheiden, vor allem bei Patienten mit kognitiver Beeinträchtigung. Im Allgemeinen werden die Erfahrungen als unangenehm empfunden und die Halluzinationen sind mit Apathie, Schlafstörungen und Angstsymptomen verbunden [25].

Akustische Halluzinationen

Der Inhalt reicht von einfachen (Flüstern, Klingeln, Klopfen, Musik), zu komplexeren akustischen Halluzinationen (Stimmen) [21, 26, 27]. Akustische Halluzinationen sind in der Regel neutral (oder manchmal unverständlich), und im Gegensatz zu den typischen Symptomen

bei der Schizophrenie, selten bedrohlich. Oft treten akustische Halluzinationen auch in Zusammenhang mit visuellen Halluzinationen auf [26], ebenfalls im Gegensatz zu den typischen akustischen Halluzinationen der Schizophrenie.

Taktile Halluzinationen

Diese Halluzinationen gehen mit der Empfindung einher, kleine Tiere krabbelten auf der Haut o. ä., oder aber mit dem Gefühl, von jemandem berührt zu werden. Allgemein treten sie mit einem klaren Sensorium auf. Sie sind oft lang anhaltend und mit anderen Arten von Halluzinationen, vor allem visuellen Halluzinationen verbunden [28].

Geruchs- und Geschmackshalluzinationen

Geruchs- [29, 30] und Geschmacks- [23] Halluzinationen sind selten, und treten in der Regel in Verbindung mit visuellen Halluzinationen auf.

Andere halluzinatorische Phänomene

Geringergradig strukturiert halluzinatorische Phänomene umfassen beispielsweise Gefühle der Präsenz und des Erscheinens oder illusionäre Verkennungen [21, 31]. Das Präsenzgefühl drückt eine Sensation aus, als ob eine andere Person im Raume sei, die in der Tat aber nicht anwesend ist. Passagere Halluzinationen bestehen in vagen Bildern eines Menschen oder eines Tieres, die sich in der Peripherie des Wahrnehmungsfeldes seitwärts zu bewegen scheinen. Visuelle Illusionen bestehen aus Fehleinschätzungen von realen Reizen (ein unbelebtes Objekt wird als ein Lebewesen verkannt). Im Vergleich zu optischen Halluzinationen, bestehen solche wenig strukturierte halluzinatorische Phänomene eher für längere Zeiträume, oder treten immer wieder auf [32]. Diese Symptome können auch bei Einnahme von Antipsychotika weiterbestehen [7, 33, 34]. Klinische Daten haben gezeigt, dass diese „leichten Symptome“ oft eine ungünstige Prognose anzeigen [35]. Eine neuere Studie fand, dass Patienten mit PD und psychotischen Symptomen, auch wenn sie leicht waren, im Vergleich zu jenen ohne aktuelle, psychotische Symptome stärker depressiv verstimmt waren und eine schlechtere Lebensqualität hatten [16].

Wahnvorstellungen

Wahnvorstellungen werden oft von Halluzinationen begleitet. Sie sind häufig paranoider Natur: Eifersucht und Verfolgung sind vorrangige Themen [12, 18]. Das Auftreten von grandiosen, somatischen und religiösen Wahnvorstellungen ist seltener [27, 36, 37].

Gutartige und bösartige Halluzinationen

Laut einer klassischen Unterscheidung wurden Halluzinationen mit beibehaltender Einsicht als „gutartig“ definiert, und die mit Verlust der Einsicht, als „bösartig“. Die meisten Patienten mit Halluzinationen zeigen zunächst noch eine Krankheitseinsicht [38, 39]. Eine Studie von Goetz et al. stellte jedoch fest, dass bei 81 % der Patienten mit solchen „gutartigen“ Halluzinationen im weiteren Verlauf progrediente Denkstörungen zu allmählichem Verlust der Einsichtsfähigkeit führen [40]. Die Autoren schlossen daraus, dass das Konzept der gutartigen Halluzinationen prognostisch irreführend sei. Darüber hinaus neigen alle Formen von Halluzinationen der PD Psychose zu Wiederkehr oder Persistenz [32, 41].

Bewertungsskalen

Eine Task Force der Movement Disorder Society untersuchte eine Reihe von Rating-Skalen bei PD, die für Psychosen bei Parkinson eingesetzt werden [42]: Neuropsychiatric Inventory, Brief Psychiatric Rating Scale, Positive and Negative Syndrome Scale und Schedule for Assessment of Positive Symptoms. Die Experten kommentierten, dass all diese Skalen Schwächen zeigten und jeweils nicht die ganze Phänomenologie der PD-Psychose erfassen. Die Task Force empfahl ein Vorgehen in zwei Schritten. Der erste diagnostische Teil solle das Vorhandensein von psychotischen Symptomen bestimmen. Der zweite Teil solle die verschiedenen, psychotischen Symptome und ihre Auswirkungen auf die Patienten und der Familie bewerten.

Epidemiologie

Studien an Patienten in fachärztlicher Versorgung deuten auf eine Querschnitts-Prävalenz von PD Psychosen bei 20 bis 40 % hin [14–16, 43–46].

Visuelle Halluzinationen kommen bei etwa 25 bis 40 %, akustische Halluzinationen bei bis zu 20 % der Patienten vor. Taktile/somatische und Geruchshalluzinationen sind in der Regel nicht systematisch vorhanden. Visuelle Illusionen treten bei 17 bis 72 % der Patienten auf [21, 31]. Wahnvorstellungen können bei bis zu 10 % der Patienten exploriert werden [12, 47].

Eine Studie [48] zum Verhältnis von Halluzinationen, Wahnvorstellungen und REM-Verhaltensstörungen bei 289 Patienten mit PD ergab, dass 18 % nur Halluzinationen hatten, 7 % litten an Halluzinationen plus „Verwirrung“, 4 % hatten Halluzinationen und Wahnvorstellungen, und 2 % waren nur von Wahnvorstellungen betroffen.

Fenelon und Alves führten eine Studie zu Parkinson-assoziierten Psychosen gemäß der NINDS-NIH diagnostischen Kriterien durch. Die Prävalenz nach den Diagnosekriterien der NINDS-NIH lag bei 60 vs. 43 % nach der üblichen Definition (Halluzinationen und/oder Wahnvorstellungen) [14]. Die Autoren fanden ferner,

dass 42 % der Patienten Halluzinationen hatten (visuelle: 16 %, nicht-visuelle: 35 %), 4 % Wahnvorstellungen, 45 % leichte Wahrnehmungssymptome wie Gefühl der Präsenz, illusionäre Verkennungen oder hypnagoge Halluzinationen. Geringfügige Symptome und nicht-visuelle Halluzinationen sind ein wichtiger Teil des PDP-Spektrums, das häufig auf visuelle Halluzinationen und Wahnvorstellungen beschränkt worden ist.

Pathogenese und Risikofaktoren

Die Pathophysiologie der PDP ist unklar. Verschiedene Faktoren tragen zur Entwicklung von PDP bei. Im Folgenden Abschnitt werden wir die wichtigsten Einflüsse beschreiben.

Pharmakologische Faktoren

Dopaminerge Medikamente, speziell Levodopa, wurden schon bei erstmaligen Behandlungen mit einem um 6 % bis 40 %igen vermehrten Auftreten psychotischer Symptomen bei Patienten mit PD assoziiert [23, 49–51, 154]. Einige Studien behaupten jedoch, dass Dopamin-Agonisten und Anticholinergika eher als Levodopa psychotische Symptome induzieren [52–54]. Fox et al. (2006) verglichen in einem Primatenmodell die psychotogene Wirkung von Levodopa und Dopaminagonisten. Sie stellten fest, dass beide Medikamente ein ähnliches Potenzial aufweisen, psychotische Symptome auszulösen [55].

Auch wenn dopaminhaltige Mittel psychotische Symptome zu induzieren scheinen, ist der Zusammenhang sehr komplex. Dopaminhaltige Medikamente sind nicht ausreichend, die Entwicklung psychotischer Symptome zu erklären, und nicht bei allen Patienten treten unter Behandlung Halluzinationen auf. Halluzinationen bei Patienten mit PD wurden schon vor der Einführung von Levodopa und einer dopaminergen Behandlung beobachtet, und traten vor allem im Kontext der späten Demenz, Depression oder eines post-enzephalitischen Parkinson-Syndroms auf [56, 57].

Darüber hinaus konnten in Vergleichsstudien von Patienten mit und ohne Halluzinationen keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der durchschnittlichen Levodopa-Dosis [20, 23, 47] und der durchschnittlichen täglichen Levodopa-Äquivalenzdosis gefunden werden [21]. In der Studie von Fenelon & Ziegler erhielten Personen mit und ohne Halluzinationen jeweils 766 ± 365 mg respektive 711 ± 452 mg. [21]. Psychotische Symptome wurden auch unter Amantadin und Monoaminoxidase-B (MAO-B) beobachtet [57–59].

Neurochemische Faktoren

Der Neurotransmitter Dopamin ist am stärksten mit psychotischen Symptomen bei Parkinson assoziiert. Die Dopamin-Hypothese postuliert, dass psychotische Sym-

ptome bei Parkinson mit einer Überempfindlichkeit der Dopamin-Rezeptoren in mesolimbischen und mesokortikalen Bereichen als Ergebnis einer fortschreitenden Degeneration von dopaminergen Neuronen der Substantia nigra einhergehen [60, 61].

Auch Serotonin und Acetylcholin scheinen über eine Interaktion mit dem dopaminergen System eine bedeutende Rolle bei der Entstehung von psychotischen Symptomen zu spielen. Birkmayer und Riederer (1975) wiesen auf ein mögliches serotonerges/dopaminerges Ungleichgewicht hin [62]. Die Wirksamkeit von Antipsychotika der zweiten Generation bei der PD Psychose, die wie beispielsweise Clozapin eine hohe Affinität zu Serotonin-Rezeptoren haben, unterstützt diese Hypothese [63].

Ballanger et al. wiesen in einer PET-Studie auf eine veränderte 5-HT_{2A}-Rezeptorbindung in vielen Regionen des Gehirns von Patienten mit PDP, speziell in der ventralen Sehbahn des dorsolateralen präfrontalen Kortex und im medialen, orbitofrontalen Kortex und der Inselrinde hin [64].

Eine weitere Hypothese von Perry et al. besagt, dass ein monoaminerges-cholinerges Ungleichgewicht mit einer relativ intakten Dopamin und Serotonin-Übertragung und einem ausgeprägten cholinergen Defizit mit visuellen Halluzinationen verbunden sein könnte [65]. Ein cholinerges Defizit wurde besonders bei Patienten mit PD im Nucleus basalis (Meynert) [66] und bei Patienten mit der Lewy-Körper-Demenz (DLB) beobachtet [67]; auch bei Patienten mit PD und kognitiver Beeinträchtigung wurde ein cholinerges Defizit festgestellt [68–70]. Alle diese Bedingungen können als Risikofaktoren für psychotische Symptome betrachtet werden.

Allgemein aber sind psychotische Symptome bei PD durch die Fehlregulationen und Wechselwirkungen von zahlreichen verschiedenen Neurotransmittersystemen bedingt.

Neuroanatomische Faktoren

Harding et al. fanden bei einer Autopsie-Studie bei Patienten mit Parkinson-Krankheit oder Lewy-Körper-Demenz eine starke Assoziation zwischen visuellen Halluzinationen und einer hohen Dichte von Lewy-Körperchen im Temporallappen, insbesondere im Parahippocampus und der Amygdala [71]. Ein früherer Beginn der Halluzinationen wurde mit höheren Dichten von Lewy-Körperchen, vor allem in Parahippocampus und im Temporallappen in Zusammenhang gebracht.

Bei einer weiteren großen, retrospektiven Autopsie-Studie mit 788 Parkinsonpatienten zeigte sich, dass visuelle Halluzinationen bei Lewy-Körper-Demenz zu 92,9 % spezifisch waren [72]. Diese Ergebnisse wurden anschließend durch eine prospektive klinische Studie bestätigt [31]. Eine Studie von Papapetropoulos et al. fand, dass die Lewy-Körper-Belastung in der Amygdala, im Frontal-, Temporal- und Parietalkortex bei Patienten mit PD und visuellen Halluzinationen signifikant höher war [54].

Faktoren, die eine abnorme visuell-räumliche Verarbeitung betreffen

Bei Patienten mit PD und visuellen Halluzinationen wurde eine geringere Sehschärfe festgestellt [23, 73]. Darüber hinaus berichten verschiedene Studien von einer Assoziation zwischen visuellen Halluzinationen bei PD und einer Beeinträchtigung der visuell-räumlichen Verarbeitung [74–77]. Insbesondere wurde ein Zusammenhang bei Parkinson-Patienten mit psychotischen Symptomen und Defiziten in Farbe und Kontrastbereich gefunden.

Bei Patienten mit PD und visuellen Halluzinationen wurde durch elektro-physiologischen Studien ein verlängertes, visuelles evoziertes Potential festgestellt [74].

Stebbins et al. zeigten mit Hilfe der funktionellen Magnetresonanztomographie, dass Patienten mit PD und visuellen Halluzinationen auf visuelle Reize mit größerer frontaler und subkortikaler (Nucleus caudatus) Aktivierung reagieren, und weniger mit visueller kortikaler Aktivierung im Vergleich mit Patienten mit PD ohne visuelle Halluzinationen [78]. Die Autoren vermuteten, dass bei Patienten mit PD und visuellen Halluzinationen eine Schwächung der Netzhaut-Striatum-Verbindung vorliege, und kortikale Signale zu einer Enthemmung der „top-down“ kortikalen Verarbeitung führen könnten. Holroyd und Wooten deckten eine erhöhte Aktivierung im visuellen Assoziationskortex und Defizite im primären visuellen Kortex bei Patienten mit PD und visuellen Halluzinationen auf [44].

Genetische Studien

Die Rolle der genetischen Beiträge in der Pathogenese der PD Psychose ist unklar. Paleacu et al. fanden einen Zusammenhang zwischen einer positiven Familienanamnese für Demenz und Halluzinationen bei Patienten mit PD [79].

Einige Studien untersuchten Zusammenhänge von Psychosen und Halluzinationen einerseits und bestimmten genetischen Profilen andererseits. Analysen der Allelfrequenzen oder der Verteilung von Genotypen der Dopamin-Rezeptoren und des Dopamins bei Patienten mit PD mit und ohne Halluzinationen lieferten keine konsistenten Ergebnisse [80–82]. Visuelle Halluzinationen bei Patienten mit PD sind auch nicht mit Polymorphismen des Serotonin-5-HT_{2A}-Rezeptor und Serotonin-Transporter-Genen assoziiert [83]. Einige Studien belegen eine pathogenetische Bedeutung des Apolipoprotein-E-epsilon-4-Allels für das Risiko von Arzneimittel-induzierten Halluzinationen [84] und frühem Beginn der Psychose bei Patienten mit PD [85]. Andere Studien wiederum konnten diese Ergebnisse nicht bestätigen [81, 86]. Eine jüngere Studie mit über 500 Patienten mit PD fand keine Assoziationen zwischen psychotischen Symptomen und allen untersuchten Polymorphismen des Apolipoproteins, des Alpha-Fetoproteins oder des Tauoproteins [87].

Risikofaktoren

Kognitive Beeinträchtigung

Viele Studien fanden einen starken Zusammenhang von kognitiver Beeinträchtigung oder Demenz mit psychotischen Symptomen bei Parkinson [10, 12, 21, 23, 88–90]. So zeigte eine aktuelle retrospektive Kohortenstudie, dass Patienten mit PD und einem Score von ≤ 24 im Mini-Mental-Test ein höheres Risiko zur Entwicklung von Psychosen aufweisen [91].

Alter, Dauer und Schweregrad der Parkinson Erkrankung

Höheres Alter, längere Krankheitsdauer und ein größerer Schweregrad der Parkinson-Krankheit, sind signifikant mit Halluzinationen und Psychosen verbunden [5, 20–23, 91].

Schlafstörungen

Verschiedene Studien wurden durchgeführt, um einen möglichen Zusammenhang zwischen Schlafstörungen, welche sehr häufig bei der Parkinson Erkrankung vorliegen, und psychotischen Symptomen zu klären. Einige Studien fanden eine enge Verbindung mit Halluzinationen und veränderten Traum-Phänomenen wie lebhaftere Träume und Alpträume, aber nicht mit einem fragmentierten Schlaf [92, 93]. Tagesmüdigkeit scheint ein bedeutender und unabhängiger Prädiktor für visuelle Halluzinationen zu sein [21].

Polysomnographische Studien bieten einen genaueren Einblick in die komplexen Beziehungen zwischen Schlafstörungen und psychotischen Symptomen bei Parkinson. Patienten mit PD und visuellen Halluzinationen haben eine geringere Schlaffeffizienz, eine geringere Gesamt REM-Schlaf-Zeit und einen reduzierten REM-Prozentsatz im Vergleich zu Patienten ohne visuelle Halluzinationen [94]. Visuelle Halluzinationen stellen möglicherweise ein Narkolepsie-ähnliches Phänomen mit Episoden von REM-Einbrüchen tagsüber dar [95].

Depression

Zu eventuellen Zusammenhängen von Depressionen mit Psychosen oder Halluzinationen liegen kontroverse Ergebnisse vor. Verschiedene Studien fanden einen positiven Zusammenhang [5, 20, 23, 26, 89]. Eine andere Studie fand hingegen einen negativen Zusammenhang [47]. Auch Weintraub und Kollegen betonten, dass die beiden Störungen weniger häufiger als erwartet zusammen auftreten [13].

Ausschluss und Erfassen sekundärer Ursachen bei der PD Psychose

Der erste Schritt in der Behandlung einer psychotischen Symptomatik bei der Parkinson-Erkrankung ist eine sorgfältige Diagnostik und Beachten medizinischer Faktoren [150], wie zentral wirksame Medikamente inkl. den Antiparkinsonika, Schmerzsyndrome, Venenentzündungen, Infektionen, Exsikkose, sensorische Defizite, Elektrolyt sowie andere Stoffwechselstörungen [150–153].

Pharmakotherapeutische Ansätze

Medikamentenreduktion

Bei hartnäckigen und problematischen Psychosen sollte als erste Strategie eine bestehende pharmakologische Behandlung reduziert werden. Einige Experten [96, 97] empfehlen den schrittweisen Abbau von Anti-PD-Medikamenten in der folgenden Reihenfolge: Anticholinergika, Selegilin, Amantadin, Dopaminagonisten, dann Catechol-O-Methyltransferase (COMT) und schließlich Levodopa.

Antipsychotische Medikamente

Die Verwendung von Antipsychotika der ersten Generation wird bei Patienten mit PD nicht empfohlen, da sie die motorischen Symptome der Parkinson-Krankheit verschlechtern [98].

„Die zweite Generation“ oder „atypische“ Antipsychotika verursachen weniger und weniger schwere extrapyramidale Nebenwirkungen und Serum-Prolaktin-Erhöhungen. Sie stellen unter der Indikation von psychotischen Symptomen bei Patienten mit PD Medikamente der ersten Wahl dar.

Clozapin

Viele Placebo-kontrollierte, doppelblinde und randomisierte Studien haben die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Clozapin bei Parkinson-Patienten gezeigt. Frieling et al. wiesen in einer Meta-Analyse die Sonderstellung von Clozapin nach [99]. Eine kürzlich von der Movement Disorder Society durchgeführte Studie bekräftigte dieses Ergebnis [100]. Als Hauptproblem von Clozapin ist das Risiko einer Agranulozytose herauszustellen [101]. Aus diesem Grund muss bei Patienten unter Clozapin in den ersten sechs Monaten wöchentlich die Leukozytenanzahl kontrolliert, und danach alle zwei Wochen ein Monitoring durchgeführt werden.

Risperidon

Studien mit Risperidon bei Patienten mit PDP haben zu unterschiedlichen Ergebnissen geführt, speziell in Bezug

auf die motorischen-Nebenwirkungen [103]. Niedrig dosiertes Risperidon (0,25 bis 1,5 mg/Tag) führte zu einer signifikanten Verbesserung sowohl der psychotischen Symptome als auch der sekundär zur Levodopa-Therapie aufgetretenen Hyperkinesien, ohne die motorischen Parkinson-Symptome zu verschlechtern [104]. In zwei Studien zum Vergleich der Wirksamkeit und Verträglichkeit von Risperidon und Clozapin kam es zu einer Verschlimmerung der extrapyramidalen Symptome bei der Behandlung mit Risperidon [105, 106]. In einer Langzeitanwendung über 35 Wochen war es auch bei allmählicher Reduktion von Risperidon möglich, die psychotische Symptomatik zu kontrollieren. Allerdings wurden in einigen Fällen signifikante motorische und kognitive Verschlechterungen beobachtet [107]. In einer weiteren Untersuchung wurde unter Risperidon im Gegensatz zur Vergleichssubstanz Quetiapin eine bedeutsame Prolaktin-Erhöhung registriert [108].

Olanzapin

Eine retrospektive Studie mit Olanzapin zeigte einerseits eine Verbesserung der psychotischen Symptome, ging andererseits aber auch mit einer Verschlechterung der motorischen Parkinson-Symptome einher, die bei einigen Patienten eine nicht tolerierbare Intensität annahm [109]. Eine Open-Label-6-wöchige Studie mit Olanzapin bei Patienten mit Demenz und PDP [18] beobachtete keine Verbesserung der psychotischen Symptome, aber eine schlechte Verträglichkeit in Bezug auf den motorischen Status. Auch in zwei Placebo-kontrollierten Studien [110, 111] fanden sich keine signifikante Verbesserung der psychotischen Symptome und ebenfalls eine Verschlechterung der Parkinson-Krankheit. In einem Vergleich von Olanzapin und Clozapin vermochte Olanzapin Halluzinationen nicht zu mitigieren und verschlimmerte die motorischen Symptome [112]. In einer vorläufigen Gesamtbewertung kann dem Olanzapin keine empirisch erprobte Effizienz in der Therapie Parkinson-assoziierter psychotischer Symptome zugesprochen werden.

Quetiapin

Auch die Ergebnisse aus Studien zur Wirksamkeit von Quetiapin bei PDP sind inkonsistent. Eine größere retrospektive, offen durchgeführte Studie [113] berichtete über eine Verbesserung der Psychose bei 35 von 43 Patienten. Bei Patienten mit und ohne Demenz wurden keine Unterschiede gefunden. Allerdings kann es bei Patienten mit Demenz signifikant häufiger zu einer Verschlechterung der motorischen Symptome.

Eine zweite retrospektive Studie mit über 106 Patienten fand, dass 82% der Patienten unter Quetiapin eine teilweise oder vollständige Remission der psychotischen Symptome hatten [114]. Bei 18% der Patienten wurde keine Verbesserung mit Quetiapin beobachtet, und bei 32% der Patienten wurde eine milde, motorische Verschlechterung festgestellt.

Mehrere doppelblinde RCTs [115–117] berichteten über keine signifikanten Unterschiede zwischen Quetiapin und Placebo sowohl hinsichtlich Verbesserung der psychotischen Symptome als auch Verschlechterung der motorischen Symptome. In einer doppelblinden Studie zum Vergleich von Quetiapin und Clozapin zeigten sich signifikante Verbesserungen der psychotischen Symptome, ohne signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen [118]. In einer weiteren Vergleichsstudie [119] erwiesen sich Clozapin und Quetiapin beide als wirksam, wobei Clozapin eine größere Effektstärke in der Verringerung von Halluzinationen und Wahnvorstellungen besaß, aber auch ein erhöhtes Risiko von Leukopenie aufwies.

In einer Follow-up-Studie mit einer Dauer über 24 Monaten [120], reagierten nach 6 Monaten 57 % der Patienten mit PDP positiv auf Quetiapin und bei 31 % hielten diese Verbesserungen für 24 Monate an. Bloomfield et al. fanden in ihrer Übersicht über die Wirksamkeit von diversen Antipsychotika bei 66 Parkinson-Patienten für Quetiapin eine gute Wirksamkeit bei minimalen Nebenwirkungen [121].

Weintraub und Kollegen führten eine retrospektive Studie über die Häufigkeit des Einsatzes, die Wirkungen und Nebenwirkungen von Antipsychotika (AP) in einer großen Kohorte von Patienten mit PD durch [13]. Sie fanden, dass die Hälfte der Parkinson-Patienten mit der Diagnose der Psychose AP erhalten. Das am häufigsten verordnete AP war Quetiapin (66 %), während Clozapin sehr selten verordnet wurde (<25 %). In einer aktuellen Studie der Movement Disorder Society beurteilten diese Autoren die empirische Basis als nicht ausreichend, um zu einer angemessenen Schlussfolgerung über die Wirksamkeit von Quetiapin bei Psychosen bei PD zu gelangen [100].

Ziprasidon

Eine Open-Label-Studie sprach für eine gute Wirksamkeit und Verträglichkeit von Ziprasidon bei Patienten mit

PDP [122]. Insbesondere wurden bei dieser Studie keine Beeinträchtigung der Motorik oder andere relevante Nebenwirkungen beobachtet. In einer anderen Studie mit vier Patienten mit PDP [123] wurde bei drei Patienten eine signifikante Verbesserung der psychotischen Symptome gefunden; aber, als mögliche Nebenwirkungen entwickelten zwei Patienten ein pathologisches Lachen.

Eine kürzlich durchgeführte randomisierte, offene klinische Studie [124] verglich die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Ziprasidon vs. Clozapin. Es wurden keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich des motorischen Funktionsstatus registriert. Clozapin konnte aber vorliegende psychotische Symptome günstiger als Ziprasidon kontrollieren.

Aripiprazol

Aripiprazol ist ein partieller Agonist an den D₂- und 5-HT₁-Rezeptoren. Ein relativ geringes Risiko von extrapyramidalen Nebenwirkungen aufgrund eines hohen Affinität 5-HT₂/D₂ Verhältnisses wird angenommen. Verfügbare Daten zur Wirksamkeit von Aripiprazol bei Patienten mit PDP weisen aber auf eines bedeutsames Risiko von Nebenwirkungen auf die motorischen Funktionen hin [125–127]. In einer Open-Label-Studie mit Aripiprazol bei 14 Patienten mit PD und Psychose [127] wurden der mittlere BPRS-Score und der Score der positiven BPRS Subskalen bei circa 40 % der Patienten gebessert. Aber 8 Probanden brachen die Studie ab, 3 aufgrund der Verschlechterung der motorische Parkinson-Symptomatik, 2 wegen der psychotischen Symptomatik, 2 wegen Verschlechterung sowohl der motorischen als auch der psychotischen Symptome und einer aufgrund allgemein mangelnder Wirksamkeit. Die Autoren schlossen daraus, dass eine Behandlung mit Aripiprazol nicht viel versprechend erscheine.

Antipsychotika					
Clozapin	Parkinson Study Group [63]	Doppelblind-Studie	60 Patienten	24,7 mg/Tag	Deutliche Verbesserung des Gesamtscores der BPRS (Brief Psychiatric Rating Scale)
Clozapin	Pollak et al. [34]	Doppelblind-Studie	60 Patienten	36 mg/Tag	Deutliche Verbesserung in der CGI-S (Clinical Global Impression Scale Severity) und PANSS (Positive and Negative Syndrome Scale for Schizophrenia)
Risperidon	Workman et al. [104]	Offene Studie	9 Patienten	1,9 mg/Tag	
Risperidon	Meco et al. [107]	Offene Studie	10 Patienten	0,73 mg/Tag	
Risperidon	Leopold [155]	Offene Studie	39 Patienten	1,1 mg/Tag	
Risperidon	Mohr et al. [102]	Offene Studie	17 Patienten	1,1 mg/Tag	Deutliche Verbesserung in der CGI-S, CGI-I (Clinical Global Impression Scale Improvement) und PANSS
Risperidon	Ellis et al. [106]	Doppelblind-Studie	5 Patienten	1,2 mg/Tag	Deutliche Verbesserung der Gesamt BPRS
Olanzapin	Wolters et al. [156]	Offene Studie	15 Patienten	6,5 mg/Tag	Deutliche Verbesserung der Gesamt BPRS
Olanzapin	Breier et al. [110]	Doppelblind-Studie	41 Patienten	4,2 mg/Tag	Deutliche Verbesserung der BPRS, NPI (Neuropsychiatric Inventory), CGI-S
Olanzapin	Breier et al. [110]	Doppelblind-Studie	49 Patienten	4,1 mg/Tag	Deutliche Verbesserung der BPRS, NPI (Neuropsychiatric Inventory), CGI-S

Antipsychotika (Fortsetzung)					
Olanzapin	Ondo et al. [111]	Doppelblind-Studie	16 Patienten	4,6 mg/Tag	Keine signifikante Verbesserung in der UPDRS (Unified Parkinson's Disease Rating Scale)
Quetiapin	Reddy et al. [113]	Retrospektive Studie	43 Patienten	54 mg/Tag	
Quetiapin	Fernandez et al. [114]	Retrospektive Studie	87 Patienten	60,8 mg/Tag	
Quetiapin	Ondo et al. [115]	Doppelblind-Studie	21 Patienten	75–200 mg/Tag	Keine wesentliche Verbesserung gegenüber den BPRS und Baylor Parkinson's Disease Hallucination Questionnaire
Quetiapin	Rabey et al. [116]	Doppelblind-Studie	30 Patienten	119,2 mg/Tag	Kein Unterschied zu Placebo auf der BPRS und CGI
Quetiapin	Morgante et al. [118]	Doppelblind-Studie	22 Patienten	91 mg/Tag	Deutliche Verbesserung der BPRS und CGI-S
Aripiprazol	Fernandez et al. [125]	Offene Studie	8 Patienten	12,8 mg/Tag	
Aripiprazol	Friedman et al. [127]	Offene Studie	14 Patienten	1–5 mg/die	Deutliche Verbesserung der BPRS

Andere pharmakologische Behandlungen

Cholinesterasehemmer

Tacrine

Ott und Lannon beobachteten bei Patienten mit PD und Alzheimer-Krankheit unter Tacrine eine Verschlechterung des Tremors und der Gangstörungen [128]. Eine Pilotstudie bei Patienten mit PDP und Verwirrheitszustand einschließlich visueller Halluzinationen zeigte hingegen eine Wirksamkeit von Tacrine sowohl hinsichtlich der Kontrolle von visuellen Halluzinationen als auch der motorischen Gehfähigkeit verbessern [129].

Donepezil

Einige Open-Label-Studien bei Parkinson-Patienten mit und ohne Demenz, die unter Psychosen litten [130, 131] ergaben, dass diejenigen unter Donepezil eine signifikante Verbesserung der psychotischen Symptome hatten und keine Verschlechterung der Parkinson-Symptome zeigten. Eine offene Studie berichtete über eine deutliche Verbesserung der Halluzinationen und Wahnvorstellungen bei Patienten mit PDP [132], jedoch bei 2 von 8 Patienten über eine Verschlechterung der motorischen Symptome. Kurita und Kollegen beobachteten bei drei Patienten mit PD und visuellen Halluzinationen unter Donepezil eine Verbesserung der visuellen Halluzinationen, keine Verschlechterung der motorischen Störungen, aber eine Entwicklung von Wahnvorstellungen

während der Behandlung [133]. Die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Donepezil sollte in zukünftigen Studien untersucht werden. Kürzlich wurde ein RCT mit Donepezil bei Patienten mit PDP projiziert [91].

Galantamin

Galantamin ist ein Cholinesterase-Inhibitor mit zusätzlicher allosterischer Modulation der präsynaptischen nikotinischen Acetylcholin-Rezeptoren. In einer Open-Label-Studie bei sechzehn Patienten mit PDP und erster kognitiver Beeinträchtigung zeigte sich mehrheitlich eine Verbesserung der psychotischen Symptomatik und auch des motorischen Funktionsstatus, allerdings bei drei Patienten auch eine Verschlechterung des Tremors [134].

Rivastigmin

Rivastigmin ist ein dualer Inhibitor, der die Acetylcholinesterase und Butyrylcholinesterase hemmt. In einer offenen Studie [135] bei Patienten mit PD, und bei Patienten mit Demenz und visuellen Halluzinationen, verbesserte Rivastigmin die kognitiven und funktionalen Fähigkeiten deutlich und reduzierte oder kontrollierte vollständig visuelle Halluzinationen. Eine Verschlechterung der extrapyramidalen Symptome wurde nicht beobachtet. Sobow kam zu ähnlichen Ergebnissen bei fünf Patienten mit PD und visuellen Halluzinationen, die gegenüber aty-

Cholinesterasehemmer					
Tacrin	Hutchinson et al. [129]	Offene Studie	7 Patienten	40–60 mg/Tag	
Donepezil	Fabbri et al. [132]	Offene Studie	8 Patienten	5 mg/Tag	Signifikante Verbesserung der PPRS (Psychosis Rating Scale for Parkinson's Disease)
Donepezil	Bergman et al. [130]	Offene Studie	6 Patienten	5–10 mg/Tag	Deutliche Verbesserung der SAPS (Scale for the Assessment of Positive Symptoms) e CGI
Donepezil	Kurita et al. [133]	Offene Studie	3 Patienten	5 mg/Tag	
Donepezil	Ravina et al. [157]	Doppelblind-Studie	10 Patienten	5–10 mg/Tag	Keine Verbesserung in BPRS
Galantamin	Aarsland et al. [134]	Doppelblind-Studie	16 Patienten	4–8 mg/Tag	Verbesserung der NPI
Rivastigmin	Reading et al. [158]	Offene Studie	15 Patienten	1,5–6 mg/Tag	Deutliche Verbesserung der NPI
Rivastigmin	Burn et al. [159]	Doppelblind-Studie	357 Patienten	8,9 mg/Tag	Deutliche Verbesserung der NPI

pischen Antipsychotika therapierefraktär waren und dann mit Rivastigmin und Donepezil behandelt wurden [131].

Serotonin-Rezeptor-Inversagonisten

Primavanserin

Primavanserin ist ein hoch selektiver 5-HT_{2A} Antagonist. Die Verträglichkeit und Wirksamkeit wurden bei 60 Patienten mit PDP in einer doppelblinden, randomisierten und Placebo-kontrollierten Studie untersucht [136]. Es bestanden keine signifikanten Unterschiede zwischen Placebo und Primavanserin in Bezug auf die motorischen Beeinträchtigungen, Sedierung, Hypotonie und andere Nebenwirkungen. Primavanserin führte zu einer überlegenen Beeinflussung der psychotischen Symptome, aber nicht bei allen Patienten.

In einer 6-wöchigen, randomisierten, doppelblinden, Placebo-kontrollierten Phase-III-Studie, untersuchten Cummings et al. (2014) die Wirksamkeit und Sicherheit von Pimavanserin in 199 Patienten mit PDP [149]. Im Vergleich zu Placebo verminderte Pimavanserin (40 mg/d) signifikant die psychotischen Symptome (SAPS-PD) gemessen. Darüber hinaus wurde die Wirksamkeit, ohne Verschlechterung der motorischen Symptome und ohne andere wesentliche Sicherheitsbedenken erreicht. Auch kam es zu Verbesserungen des Tag/Nacht-Rhythmus und zu einer Reduktion der Pflegebelastung.

Elektrokrampftherapie (EKT)

Mehrere Fallberichte sprechen für eine mögliche Wirksamkeit von EKT, um psychotische Symptome bei Patienten mit PDP zu reduzieren, die ansonsten resistent gegen antipsychotische Behandlungen waren [137–140]. Ueda et al. berichteten über eine positive retrospektive Studie bei fünf resistenten Patienten mit PDP [141]. Eine aktuelle Studie bei acht Patienten mit PDP, die gegen die Behandlung mit Quetiapin resistent waren, berichtete nicht nur über eine signifikante Verbesserung der psychotischen Symptome, sondern auch der motorischen Symptome [142]. Verträglichkeit und Sicherheit der EKT waren in all diesen Berichten gut.

Antidepressiva

In einem aktuellen Fallbericht [143] wurde festgestellt, dass Mirtazapin die psychotischen Symptome, vor allem die visuellen Halluzinationen verbesserte, ohne die motorischen Symptome zu verschlechtern. Eine andere, frühere Kasuistik schilderte hingegen eine Entwicklung psychotischer Symptome nach Verabreichung von Mirtazapin bei einer langfristig etablierten Levodopa-Therapie [144].

In anderen Publikationen [145–147] wurde wiederum berichtet, dass eine Verabreichung von Antidepressiva wie Citalopram, Mianserin, Clomipramin bei Patienten

mit PDP zu einer Exazerbation psychotischer Symptome bei Patienten mit PD führen kann [144, 148].

Es besteht nach wie vor ein dringender Forschungsbedarf an kontrollierten Studien zur Wirksamkeit und Verträglichkeit von psychopharmakologischen Substanzen in der Gruppe der Patienten mit Parkinson-Syndrom und psychotischer Symptomatik.

Interessenkonflikt

J.V. Bizzarrigib, G. Giupponi, I. Maniscalco, P. Schroffenegger, A. Conca, H.P. Kapfhammer geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

1. Global Parkinson's Disease Survey Steering Committee. Factors impacting on quality of life in Parkinson's disease: results from an international survey. *Mov Disord.* 2002;17:60–7.
2. Goetz CG, Stebbins GT. Risk factors for nursing home placement in advanced Parkinson's disease. *Neurology.* 1993;43:2227–9.
3. Goetz CG, Stebbins GT. Mortality and hallucinations in nursing home patients with advanced Parkinson's disease. *Neurology.* 1995;45:669–71.
4. Carter JH, Stewart BJ, Archbold PG, et al. Living with a person who has Parkinson's disease: the spouse's perspective by stage of disease. *Mov Disord.* 1998;13:20–8.
5. Aarsland D, Larsen JP, Karlsen K, Lim NG, Tandberg E. Mental symptoms in Parkinson's disease are important contributors to caregiver distress. *Int J Geriatr Psychiatry.* 1999;14:866–74.
6. Aarsland D, Larsen JP, Tandberg E, Laake K. Predictors of nursing home placement in Parkinson's disease: a population-based, prospective study. *J Am Geriatr Soc.* 2000;48:938–42.
7. Factor SA, Feustel PJ, Friedman JH, Comella CL, Goetz CG, Kurlan R, Parsa M, Pfeiffer R. Parkinson Study Group. Longitudinal outcome of Parkinson's disease patients with psychosis. *Neurology.* 2003;60:1756–61.
8. Aarsland D, Bronnick K, Ehrt U, et al. Neuropsychiatric symptoms in patients with Parkinson's disease and dementia: frequency, profile and associated care giver stress. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2007;78(1):36–42.
9. McKinlay A, Grace RC, Dalrymple-Alford JC, et al. A profile of neuropsychiatric problems and their relationship to quality of life for Parkinson's disease patients without dementia. *Parkinsonism Relat Disord.* 2008;14:37–42.
10. Aarsland D, Larsen JP, Cummins JL, Laake K. Prevalence and clinical correlates of psychotic symptoms in Parkinson disease: a community-based study. *Arch Neurol.* 1999;56(5):595–601.
11. Lauterbach EC. The neuropsychiatry of Parkinson's disease and related disorders. *Psychiatr Clin North Am.* 2004;27:801–25.
12. Marsh L, Williams JR, Rocco M, Grill S, Munro C, Dawson TM. Psychiatric comorbidities in patients with Parkinson disease and psychosis. *Neurology.* 2004;63(2):293–300.
13. Weintraub D, Morales KH, Duda JE, Moberg PJ, Stern MB. Frequency and correlates of co-morbid psychosis and depression in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord.* 2006;12:427–31.
14. Fénelon G, Alves G. Epidemiology of psychosis in Parkinson's disease. *J Neurol Sci.* 2010;289(1–2):12–7.

15. Holt RJ, Sklar AR, Darkow T, Goldberg GA, Johnson JC, Harley CR. Prevalence of Parkinson's disease-induced psychosis in a large U.S. managed care population. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.* 2010;22(1):105–10.
16. Mack J, Rabins P, Anderson K, Goldstein S, Grill S, Hirsch ES, Lehmann S, Little JT, Margolis RL, Palanci J, Pontone G, Weiss H, Williams JR, Marsh L. Prevalence of psychotic symptoms in a community-based Parkinson disease sample. *Am J Geriatr Psychiatry.* 2012;20(2):123–32.
17. Ravina B, Marder K, Fernandez HH, et al. Diagnostic criteria for psychosis in Parkinson's disease: report of an NINDS/NIMH workgroup. *Mov Disord.* 2007;22(8):1061–8.
18. Marsh L. Psychosis in Parkinson's disease. *Curr Treat Options Neurol.* 2004;6:181–9.
19. Papapetropoulos S, McCorquodale DS, Gonzalez J, Jean-Gilles L, Mash DC. Cortical and amygdalar Lewy body burden in Parkinson's disease patients with visual hallucinations. *Parkinsonism Relat Disord.* 2006;12(4):253–6.
20. Sanchez-Ramos JR, Ortoll R, Paulson GW. Visual hallucinations associated with Parkinson's disease. *Arch Neurol.* 1996;53(12):1265–8.
21. Fénelon G, Mahieux F, Huon R, Ziegler M. Hallucinations in Parkinson's disease: prevalence, phenomenology and risk factors. *Brain.* 2000;123:733–45.
22. Barnes J, David AS. Visual hallucinations in Parkinson's disease: a review and phenomenological survey. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2001;70(6):727–33.
23. Holroyd S, Currie L, Wooten GF. Prospective study of hallucinations and delusions in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2001;70(6):734–8.
24. Papapetropoulos S, Mash DC. Psychotic symptoms in Parkinson's disease. From description to etiology. *J Neurol.* 2005;252(7):753–64. (REV).
25. Mosimann UP, Rowan EN, Partington CE, et al. Characteristics of visual hallucinations in Parkinson's disease dementia and dementia with Lewy bodies. *Am J Geriatr Psychiatry.* 2006;14(2):153–60.
26. Inzelberg R, Kipervasser S, Korczyn AD. Auditory hallucinations in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1998;64(4):533–5.
27. Factor SA, Molho ES. Threatening auditory hallucinations and Cotard syndrome in Parkinson disease. *Clin Neuropharmacol.* 2004;27:205–7.
28. Fénelon G, Thobois S, Bonnet AM, Broussolle E, Tison F. Tactile hallucinations in Parkinson's disease. *J Neurol.* 2002;249(12):1699–703.
29. Tousi B, Frankel M. Olfactory and visual hallucinations in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Dis.* 2004;10(4):253–4.
30. Goetz CG, Wu J, Curgian L, Leurgans S. Age-related influences on the clinical characteristics of new-onset hallucinations in Parkinson's disease patients. *Mov Disord.* 2006;21(2):267–70.
31. Williams DR, Warren JD, Lees AJ. Using the presence of visual hallucinations to differentiate Parkinson's disease from atypical Parkinsonism. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2008 Jun;79(6):652–5.
32. de Maindreville AD, Fénelon G, Mahieux F. Hallucinations in Parkinson's disease: a follow-up study. *Mov Disord.* 2005;20:212–7.
33. Fernandez HH, Trieschmann ME, Okun MS. Rebound psychosis: effect of discontinuation of antipsychotics in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2005;20:104–5.
34. Pollak P, et al. Clozapine in drug induced psychosis in Parkinson's disease: a randomized, placebo controlled study with open follow up. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2004;75:689–95.
35. Rabey JM. Hallucinations and psychosis in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord.* 2009; Suppl. 4:105–10.
36. Diederich NJ, Pieri V, Goetz CG. Coping strategies for visual hallucinations in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2003;18:831–8.
37. Kiziltan G, Özekmekçi S, Ertan S, Ertan T, Erginöz E. Relationship between age and subtypes of psychotic symptoms in Parkinson's disease. *J Neurol.* 2007;254(4):448–52.
38. Wolters EC. Intrinsic and extrinsic psychosis in Parkinson's disease. *J Neurol.* 2001;248(Suppl 3): 22–7.
39. Wolters EC, Berendse HW. Management of psychosis in Parkinson's disease. *Curr Opin Neurol.* 2001;14:499–504.
40. Goetz CG, Fan W, Leurgans S, Bernard B, Stebbins GT. The malignant course of „benign hallucinations“ in Parkinson's disease. *Arch Neurol.* 2006;63:713–6.
41. Goetz CG, Leurgans S, Pappert EJ, Raman R, Stemer AB. Prospective longitudinal assessment of hallucinations in Parkinson's disease. *Neurology.* 2001;57:2078–82.
42. Fernandez HH, Aarsland D, Fénelon G, et al. Scales to Assess psychosis in Parkinson's disease: critique and recommendations. *Mov Disord.* 2008;23(4):484–500.
43. Aarsland D, et al. Range of neuropsychiatric disturbances in patients with Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1999;67:492–6.
44. Holroyd S, Wooten GF. Preliminary fMRI evidence of visual system dysfunction in Parkinson's disease patients with visual hallucinations. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.* 2006;18(3):402–4.
45. Schrag A, Ben-Shlomo Y, Quinn N. How common are complications of Parkinson's disease. *J Neurol.* 2002;249(4):419–23.
46. Weintraub D, Chen P, Ignacio RV, Mamikonyan E, Kales HC. Patterns and trends in antipsychotic prescribing for Parkinson's disease psychosis. *Arch Neurol.* 2011;68(7):899–904.
47. Graham JM, Grünewald RA, Sagar HJ. Hallucinosis in idiopathic Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1997;63(4):434–40.
48. Pacchetti C, Manni R, Zangaglia R, et al. Relationship between hallucinations, delusions and REM behavior disorder in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2005;20(11):1439–48.
49. Goodwin FK. Psychiatric side effects of levodopa in man. *JAMA.* 1971;218:1915–20.
50. Friedman A, Sienkiewicz J. Psychotic complications of long-term levodopa treatment of Parkinson's disease. *Acta Neurol Scand.* 1991;84:111–3.
51. Factor SA, Molho ES, Podskalny GD, Brown D. Parkinson's disease: drug-induced psychiatric states. *Adv Neurol.* 1995;65:115–38.
52. Rascol O, et al. A five-year study of the incidence of dyskinesia in patients with early Parkinson's disease who were treated with ropinirole or levodopa. *N Engl J Med.* 2000;342:1484–91.
53. Parkinson Study Group. Pramipexole vs. levodopa as initial treatment for Parkinson's disease: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2000;284:1931–8.
54. Papapetropoulos S. Drug-induced psychosis in Parkinson's disease: phenomenology and correlations among psychosis rating instruments. *Clin Neuropharmacol.* 2006;29:59.
55. Fox SH, Visanji NP, Johnston TH, Gomez-Ramirez J, Voon V, Brotchie JM. Dopamine receptor agonists and levodopa and inducing psychosis-like behavior in the MPTP primate model of Parkinson's disease. *Arch Neurol.* 2006;63:1343–4.
56. Rondot P, de Recondo J, Coignet A, Ziegler M. Mental disorders in Parkinson's disease after treatment with L-DOPA. *Adv Neurol.* 1984;40:259–69.
57. Fénelon G, Goetz CG, Karenberg A. Hallucinations in Parkinson's disease in the prelevodopa era. *Neurology.* 2006;66:93–8.

58. Postma JU, Van Tilburg W. Visual hallucinations and delirium during treatment with amantadine (Symmetrel). *J Am Geriatr Soc.* 1975;23(5):212–5.
59. Klein C, Kompf D, Pulkowski U, Moser A, Vieregge P. A study of visual hallucinations in patients with Parkinson's disease. *J Neurol.* 2007;244(6):371–7.
60. Moskowitz C, Moses H, Klawans HL. Levodopa-induced psychosis: a kindling phenomenon. *Am J Psychiatry.* 1978;135:669–75.
61. Wolters EC. Dopaminomimetic psychosis in Parkinson's disease patients: diagnosis and treatment. *Neurology.* 1999;52:10–3.
62. Birkmayer W, Riederer P. Responsibility of extrastriatal areas for the appearance of psychotic symptoms (clinical and biochemical human post-mortem findings). *J Neural Transm.* 1975;37(2):175–82.
63. Parkinson Study Group. Low-dose clozapine for the treatment of drug-induced psychosis in Parkinson's disease. *N Engl J Med.* 1999;340:757–63.
64. Ballanger B, Strafella AP, van Eimeren T, et al. Serotonin 2A receptors and visual hallucinations in Parkinson's disease. *Arch Neurol.* 2010;67:416–21.
65. Perry EK, et al. Evidence of a monoaminergic-cholinergic imbalance related to visual hallucinations in Lewy body dementia. *J Neurochem.* 1990;55(4):1454–6.
66. Whitehouse PJ. Clinical and neurochemical consequences of neuronal loss in the nucleus basalis of Meynert in Parkinson's disease and Alzheimer's disease. *Adv Neurol.* 1987;45:393–7.
67. Perry EK, Perry RH. Acetylcholine and hallucinations: disease-related compared to drug-induced alterations in human consciousness. *Brain Cogn.* 1995;28(3):240–58.
68. Francis PT, Perry EK. Cholinergic and other neurotransmitter mechanisms in Parkinson's disease, Parkinson's disease dementia, and dementia with Lewy bodies. *Mov Disord.* 2007;22(Suppl 17):351–7.
69. Kuhl DE, Minoshima S, Fessler JA, et al. In vivo mapping of cholinergic terminals in normal aging, Alzheimer's disease, and Parkinson's disease. *Ann Neurol.* 1996;40(3):399–410.
70. Perry EK, Walker M, Grace J, Perry R. Acetylcholine in mind: a neurotransmitter correlate of consciousness? *Trends Neurosci.* 1999;22:273–80.
71. Harding AJ, Broe GA, Halliday GM. Visual hallucinations in Lewy body disease relate to Lewy bodies in the temporal lobe. *Brain.* 2002;125(Pt 2):391–403.
72. Williams DR, Lees AJ. Visual hallucinations in the diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a retrospective autopsy study. *Lancet Neurol.* 2005;4(10):605–10.
73. Matsui H, Nishinaka K, Oda M, et al. Hypoperfusion of the visual pathway in parkinsonian patients with visual hallucinations. *Mov Disord.* 2006;21(12):2140–4.
74. Diederich NJ, Goetz CG, Raman R, Pappert EJ, Leurgans S, Piery V. Poor visual discrimination and visual hallucinations in Parkinson's disease. *Clin Neuropharmacol.* 1998;21(5):289–95.
75. Diederich NJ, Raman R, Leurgans S, Goetz CG. Progressive worsening of spatial and chromatic processing deficits in Parkinson's disease. *Arch Neurol.* 2002;59(8):1249–52.
76. Bodis-Wollner I. Neuropsychological and perceptual defects in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord.* 2003;9(Suppl 2):83–9.
77. Mosimann UP, et al. Visual perception in Parkinson disease dementia and dementia with Lewy bodies. *Neurology.* 2004;63:2091–6.
78. Stebbins GT, Goetz CG, Carrillo MC, et al. Altered cortical visual processing in PD with hallucinations: an fMRI study. *Neurology.* 2004;63(8):1409–16.
79. Paleacu D, Schechtman E, Inzelberg R. Association between family history of dementia and hallucinations in Parkinson disease. *Neurology.* 2005;64(10):1712–5.
80. Makoff AJ, Graham JM, Arranz MJ, et al. Association study of dopamine receptor gene polymorphisms with drug-induced hallucinations in patients with idiopathic Parkinson's disease. *Pharmacogenetics.* 2000;10(1):43–8.
81. Goetz CG, Burke PF, Leurgans S, et al. Genetic variation analysis in Parkinson's disease patients with and without hallucinations: case-control study. *Arch Neurol.* 2001;58(2):209–13.
82. Wang J, Zhao C, Chen B, Liu ZL. Polymorphisms of dopamine receptor and transporter genes and hallucinations in Parkinson's disease. *Neurosci Lett.* 2004;355(3):193–6.
83. Kiferle L, Ceravolo R, Petrozzi L, et al. Visual hallucinations in Parkinson's disease are not influenced by polymorphisms of serotonin 5-HT2A receptor and transporter genes. *Neurosci Lett.* 2007;422(3):228–31.
84. De la Fuente-Fernandez R, Nunez MA, Lopez E. The apolipoprotein E epsilon 4 allele increases the risk of drug-induced hallucinations in Parkinson's disease. *Clin Neuropharmacol.* 1999;22(4):226–30.
85. Feldman B, Chapman J, Korczyn AD. Apolipoprotein epsilon4 advances appearance of psychosis in patients with Parkinson's disease. *Acta Neurol Scand.* 2006;113(1):14–7.
86. Camicioli R, Rajput A, Rajput M, Reece C, Payami H, Hao C, Rajput A. Apolipoprotein E epsilon4 and catechol-O-methyltransferase alleles in autopsy-proven Parkinson's disease: relationship to dementia and hallucinations. *Mov Disord.* 2005;20(8):989–94.
87. Factor SA, Steenland NK, Higgins DS, Molho ES, Kay DM, Montimurro J, Rosen AR, Zabetian CP, Payami H. Disease-related and genetic correlates of psychotic symptoms in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2011;26(12):2190–5.
88. Aarsland D, Ballard C, Larsen JP, McKeith I. A comparative study of psychiatric symptoms in dementia with Lewy bodies and Parkinson's disease with and without dementia. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2001;16(5):528–36.
89. Giladi N, Treves A, Paleacu D, et al. Risk factors for dementia, depression, and psychosis in long-standing Parkinson's disease. *J Neural Transm.* 2000;107(1):59–71.
90. Biglan KM, Holloway RG, McDermott MP, Richard IH, Parkinson Study Group CALM-PD Investigators. Risk factors for somnolence, edema, and hallucinations in early Parkinson disease. *Neurology.* 2007;69(2):187–95.
91. Sawada H, Oeda T, Yamamoto K, Umemura A, Tomita S, Hayashi R, Kohsaka M, Kawamura T. Trigger medications and patient-related risk factors for Parkinson's disease psychosis requiring anti-psychotic drugs: a retrospective cohort study. *BMC Neurol.* 2013;13(1):145.
92. Pappert EJ, Goetz CG, Niederman FG, et al. Hallucinations, sleep fragmentation, and altered dream phenomena in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 1999;14(1):117–21.
93. Goetz CG, Wu J, Curgian LM, Leurgans S. Hallucinations and sleep disorders in PD. Six-year prospective longitudinal study. *Neurology.* 2005;64(1):81–6.
94. Comella CL, Tanner CM, Ristanovic RK. Polysomnographic sleep measures in Parkinson's disease patients with treatment-induced hallucinations. *Ann Neurol.* 1993;34(5):710–4.
95. Arnulf I, Bonnet A-M, Damier P, et al. Hallucinations, REM sleep, and Parkinson's disease: a medical hypothesis. *Neurology.* 2000;55(2):281–8.
96. Fernandez HH, Friedman JF. The role of atypical antipsychotics in the treatment of movement disorders. *CNS Drugs.* 1999;11(6):467–83. 92.

97. Friedman JH, Fernandez HH. The non-motor problems of Parkinson's disease. *Neurology*. 2000;6:18-27.
98. Henderson MJ, Mellers JDC. Psychosis in Parkinson's disease: „between a rock and a hard place“. *Int Rev Psychiatry*. 2000;12:319-34.
99. Frieling H, Hillemacher T, Ziegenbein M, Neundorfer B, Bleich S. Treating dopaminergic psychosis in Parkinson's disease: structured review and meta-analysis. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2007;17(3):165-71.
100. Seppi K, Weintraub D, Coelho M, Perez-Lloret S, Fox SH, Katzschlager R, Hametner EM, Poewe W, Rascol O, Goetz CG, Sampaio C. The movement disorder society evidence-based medicine review update: treatments for the non-motor symptoms of Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2011;26(Suppl 3):42-80.
101. Honigfeld G, Arellano F, Sethi J, et al. Reducing clozapine-related morbidity and mortality: 5 years of experience with the Clozaril National Registry. *J Clin Psychiatry*. 1998;59(Suppl 3):3-7.
102. Mohr E, Mendis T, Hildebrand K, et al. Risperidone in the treatment of dopamine-induced psychosis in Parkinson's disease: an open pilot trial. *Mov Disord*. 2000;15:1230-7.
103. Parsa MA, Lebedeva, Z, Riley D, Poggi E, Lebedeva T. Low-dose risperidone in the treatment of levodopa-induced psychosis and dyskinesia in patients with Parkinson's disease. Poster, Annual Meeting of International College of Geriatric Psychoneuropharmacology, San Juan, Puerto Rico, December 12-14, 2003.
104. Workman RH Jr, Orengo CA, Bakey AA, Molinari VA, Kunik ME. The use of risperidone for psychosis and agitation in demented patients with Parkinson's disease. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 1997;9(4):594-7.
105. Rich SS, Friedman JH, Ott BR. Risperidone versus clozapine in the treatment of psychosis in six patients with Parkinson's disease and other akinetic-rigid syndromes. *J Clin Psychiatry*. 1995;56:556-9.
106. Ellis T, Cudkovicz ME, Sexton PM, et al. Clozapine and risperidone treatment of psychosis in Parkinson's disease. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 2000;12:364-69.
107. Meco G, Alessandri A, Giustini P, et al. Risperidone in levodopa-induced psychosis in advanced Parkinson's disease: an open-label, long-term study. *Mov Disord*. 1997;12:610-2.
108. Rustembegovic A, Sofic E, Wichart I. Serum prolactin, leptin, lipids and lipoproteins levels during antipsychotics treatment in Parkinson's disease and related psychosis. *Med Arh*. 2006;60(4):211-2.
109. Molho ES, Factor SA. Worsening of motor features of Parkinsonism with olanzapine. *Mov Disord*. 1999;14:1014-6.
110. Breier A, Sutton VK, Feldman PD, et al. Olanzapine in the treatment of dopaminergic-induced psychosis in patients with Parkinson's disease. *Biol Psychiatry*. 2002;52:438-45.
111. Ondo WG, Levy JK, Vuong KD, et al. Olanzapine treatment for dopaminergic-induced hallucinations. *Mov Disord*. 2002;17:1031-5.
112. Goetz CG, Blasucci LM, Leurgans S, et al. Olanzapine and clozapine: comparative effects on motor function in hallucinating PD patients. *Neurology*. 2000;55:789-94.
113. Reddy S, Factor SA, Molho ES, et al. The effect of quetiapine on psychosis and motor function in parkinsonian patients with and without dementia. *Mov Disord*. 2002;17:676-81.
114. Fernandez HH, Trieschmann ME, Burke MA, et al. Long-term outcome of quetiapine use for psychosis among Parkinsonian patients. *Mov Disord*. 2003;18:510-4.
115. Ondo WG, Tintner R, Vuong KD, et al. Double-blind, placebo-controlled, unforced titration parallel trial of quetiapine for dopaminergic-induced hallucinations in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2005;20(8):958-63.
116. Rabey JM, Prokhorov T, Miniiovitz A, Dobronevsky E, Klein C. Effect of quetiapine in psychotic Parkinson's disease patients: a double-blind labeled study of 3 months' duration. *Mov Disord*. 2007;22(3):313-8.
117. Kurlan R, Cummings J, Raman R, Thal L, Alzheimer's Disease Cooperative Study Group. Quetiapine for agitation or psychosis in patients with dementia and parkinsonism. *Neurology*. 2007;68(17):1356-63.
118. Morgante L, Epifanio A, Spina E, et al. Quetiapine and clozapine in parkinsonian patients with dopaminergic psychosis. *Clin Neuropharmacol*. 2004;27:153-6.
119. Merims D, Balas M, Peretz C, Shabtai H, Giladi N. Rater-blinded, prospective comparison: quetiapine versus clozapine for Parkinson's disease psychosis. *Clin Neuropharmacol*. 2006;29(6):331-7.
120. Klein C, Prokhorov T, Miniovich A, Dobronevsky E, Rabey JM. Long-term follow-up (24 months) of quetiapine treatment in drug-induced Parkinson disease psychosis. *Clin Neuropharmacol*. 2006;29(4):215-9.
121. Bloomfield K, MacDonald L, Finucane G, Snow B, Roxburgh R. Use of antipsychotic medications in patients with Parkinson's disease at Auckland City Hospital. *Intern Med J*. 2012;42(7):e151-6.
122. Gómez-Esteban JC, Zarranz JJ, Velasco F, Lezcano E, Lachen MC, Rouco I, Barcena J, Boyero S, Cioridia R, Allue I. Use of ziprasidone in parkinsonian patients with psychosis. *Clin Neuropharmacol*. 2005;28(3):111-4.
123. Schindehütte J, Trenkwalder C. Treatment of drug-induced psychosis in Parkinson's disease with ziprasidone can induce severe dose-dependent off-periods and pathological laughing. *Clin Neurol Neurosurg*. 2007;109(2):188-91.
124. Pintor L, Valdeoriola F, Baillés E, Martí MJ, Muñoz A, Tolosa E. Ziprasidone versus clozapine in the treatment of psychotic symptoms in Parkinson disease: a randomized open clinical trial. *Clin Neuropharmacol*. 2012;35(2):61-6.
125. Fernandez HH, Trieschmann ME, Friedman JH. Aripiprazole for drug-induced psychosis in Parkinson disease: preliminary experience. *Clin Neuropharmacol*. 2004;27:4-5.
126. Schonfeldt-Lecuona C, Connemann BJ. Aripiprazole and Parkinson's disease psychosis. *Am J Psychiatry*. 2004;161:373-4.
127. Friedman JH, Berman RM, Goetz CG, et al. Open-label flexible-dose pilot study to evaluate the safety and tolerability of aripiprazole in patients with psychosis associated with Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2006;21:2078-81.
128. Ott B, Lannon M. Exacerbation of parkinsonism by tacrine. *Clin Neuropharmacol*. 1992;15:322-5.
129. Hutchinson M, Fazzini E. Cholinesterase inhibition in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1996;61:324-5.
130. Bergman J, Lerner V. Successful use of donepezil for the treatment of psychotic symptoms in patients with Parkinson's disease. *Clin Neuropharmacol*. 2002;25:107-10.
131. Sobow T. Parkinson's disease-related visual hallucinations unresponsive to atypical antipsychotics treated with cholinesterase inhibitors: a case series. *Neurol Neurochir Pol*. 2007;41(3):276-9.
132. Fabbrini G, Barbanti P, Aurilia C, et al. Donepezil in the treatment of hallucinations and delusions in Parkinson's disease. *Neurol Sci*. 2002;23:41-3.
133. Kurita A, Ochiai Y, Kono Y, et al. The beneficial effect of donepezil on visual hallucinations in three patients with Parkinson's disease. *J Geriatr Psychiatry Neurol*. 2003;16:184-8.
134. Aarsland D, Hutchinson M, Larsen JP. Cognitive, psychiatric and motor response to galantamine in Parkinson's disease with dementia. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2003;18:937-41.

135. Bullock R, Cameron A. Rivastigmine for the treatment of dementia and visual hallucinations associated with Parkinson's disease: a case series. *Curr Med Res Opin.* 2002;18:258–64.
136. Meltzer HY, Mills R, Revell S, Williams H, Johnson A, Bahr D, Friedman JH. Primavanserin, a serotonin(2A) receptor inverse agonist, for the treatment of parkinson's disease psychosis. *Neuropsychopharmacology.* 2010;35(4):881–92.
137. Hurwitz TA, Calne DB, Waterman K. Treatment of dopaminergic psychosis in Parkinson's disease with electroconvulsive therapy. *Can J Neurol Sci.* 1988;15(1):32–4.
138. Factor SA, Molho ES, Brown DL. Combined clozapine and electroconvulsive therapy for the treatment of drug-induced psychosis in Parkinson's disease. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.* 1995;7(3):304–7.
139. Ozer F, Meral H, Aydin B, et al. Electroconvulsive therapy in drug-induced psychiatric states and neuroleptic malignant syndrome. *J ECT.* 2005;21(2):125–7.
140. Muralidharan K, Thimmaiah R, Chakraborty V, Jain S. Bifrontal ECT for drug-induced psychosis in Parkinson's disease. *Indian J Psychiatry.* 2011;53(2):156–8.
141. Ueda S, Koyama K, Okubo Y. Marked improvement of psychotic symptoms after electroconvulsive therapy in Parkinson disease. *J ECT.* 2010;26(2):111–5.
142. Usui C, Hatta K, Doi N, Kubo S, Kamigaichi R, Nakanishi A, Nakamura H, Hattori N, Arai H. Improvements in both psychosis and motor signs in Parkinson's disease, and changes in regional cerebral blood flow after electroconvulsive therapy. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2011;35(7):1704–8.
143. Tagai K, Nagata T, Shinagawa S, Tsuno N, Ozone M, Nakayama K. Mirtazapine improves visual hallucinations in Parkinson's disease: a case report. *Psychogeriatrics.* 2013;13(2):103–7.
144. Normann C, Hesslinger B, Frauenknecht S, et al. Psychosis during chronic levodopa therapy triggered by the new antidepressive drug mirtazapine. *Pharmacopsychiatry.* 1997;30:263–5.
145. Ikeguchi K, Kuroda A. Mianserin treatment of patients with psychosis induced by antiparkinsonian drugs. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 1995;244(6):320–4.
146. Voon V, Lang AE. Antidepressants in the treatment of psychosis with comorbid depression in Parkinson's disease. *Clin Neuropharmacol.* 2004;27:90–2.
147. Meco G, Bernardi S. Antidepressant use in treatment of psychosis with comorbid depression in Parkinson's disease. *Prof Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2007;31:311–3.
148. Lauterbach EC. Dopaminergic hallucinosis with fluoxetine in Parkinson's disease. *Am J Psychiatry.* 1993;150:1750.
149. Cummings J, Isaacson S, Mills R, Williams H, Chiburris K, Corbett A, Dhall R, Ballard C. Pimavanserin for patients with Parkinson's disease psychosis: a randomised, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet.* 2014;383(9916):533–40.
150. Poewe W. Nonmotor symptoms in Parkinson's disease. In: Jankovic J, Tolosa E, Herausgebers. *Parkinson's disease & movement disorders.* Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins; 2007.
151. Aarsland D, Marsh L, Schrag A. Neuropsychiatric symptoms in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2009;24(15):2175–86.
152. Mollenhauer B, Förstl H, Deuschl G, Storch A, Oertel W, Trenkwalder C. Lewy body and Parkinsonian dementia: common, but often misdiagnosed conditions. *Dtsch Arztebl Int* 2010;107(39):684–91.
153. Poewe W. When a Parkinson's disease patient starts to hallucinate. *Pract Neurol.* 2008;8(4):238–41.
154. Cummings JL. Behavioral complications of drug treatment of Parkinson's disease. *J Am Geriatr Soc.* 1991;39:708–16.
155. Leopold NA. Risperidone treatment of drug-related psychosis in patients with parkinsonism. *Mov Disord.* 2000;15(2):301–4.
156. Wolters EC, Jansen EN, Tuynman-Qua HG, Bergmans PL. Olanzapine in the treatment of dopaminomimetic psychosis in patients with Parkinson's disease. *Neurology.* 1996;47(4):1085–7.
157. Ravina B, Putt M, Siderowf A, et al. Donepezil for dementia in Parkinson's disease: a randomised, double blind, placebo controlled, crossover study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2005;76(7):934–9.
158. Reading PJ, Luce AK, McKeith IG. Rivastigmine in the treatment of parkinsonian psychosis and cognitive impairment: preliminary findings from an open trial. *Mov Disord.* 2001;16(6):1171–4.
159. Burn D, Emre M, McKeith I, et al. Effects of rivastigmine in patients with and without visual hallucinations in dementia associated with Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2006;21(11):1899–907.