

Journal für
**Neurologie, Neurochirurgie
und Psychiatrie**

Zeitschrift für Erkrankungen des Nervensystems

**Klinik und Therapie der
Parkinson-Psychose**

Grossmann J, Pirker W

Journal für Neurologie

Neurochirurgie und Psychiatrie

2004; 5 (2), 42-48

Homepage:

www.kup.at/

JNeuroNeurochirPsychiatr

**Online-Datenbank mit
Autoren- und Stichwortsuche**

Member of the



www.kup.at/JNeuroNeurochirPsychiatr

Indexed in EMBASE/Excerpta Medica/Elsevier BIOBASE

Krause & Pachernegg GmbH · VERLAG für MEDIZIN und WIRTSCHAFT · A-3003 Gablitz

P. b. b. 022031117M, Verlagspostamt: 3002 Purkersdorf, Erscheinungsort: 3003 Gablitz; Preis: EUR 10,-



ÖGN 2018

15. JAHRESTAGUNG
DER ÖSTERREICHISCHEN
GESELLSCHAFT
FÜR NEUROLOGIE

DESIGN CENTER LINZ

21.-23. MÄRZ 2018

www.oegn2018.at

Klinik und Therapie der Parkinson-Psychose

J. Grossmann¹, W. Pirker²

Psychotische Symptome gehören zu den am schwersten behindernden Langzeitkomplikationen des Morbus Parkinson. Sie limitieren den Einsatz von Parkinson-Medikamenten und führen damit indirekt häufig zu einer Verschlechterung der motorischen Parkinson-Symptomatik, haben einen erheblichen Einfluß auf die Lebensqualität von Betroffenen und Angehörigen und sind der häufigste Grund für eine Pflegeheimweisung von Parkinson-Patienten. Das Spektrum psychotischer Störungen beim M. Parkinson reicht von milden, meist visuellen Halluzinationen, von denen sich die Patienten distanzieren können, bis zu schweren Wahnstörungen. Alter, Dauer und Schwere der Parkinson-Erkrankung, kognitive Einschränkung und Depression stellen wesentliche Risikofaktoren für die Entwicklung einer Parkinson-Psychose dar. Auslösend kann jedes Parkinson-Medikament sein, anticholinerg wirksame Substanzen haben jedoch das höchste Potential zur Auslösung psychotischer Symptome. Die Therapie der Parkinson-Psychose besteht in der Erfassung akuter Auslöser, wie z. B. einer Exsikkose, in der Reduktion der Parkinson-Medikation, beginnend mit dem Absetzen adjuvanter Medikation, und im Einsatz atypischer Neuroleptika. Clozapin ist die einzige Substanz in der Therapie der Parkinson-Psychose, deren Wirksamkeit (bei Fehlen motorischer Nebenwirkungen) in randomisierten, kontrollierten Studien belegt wurde. Für Quetiapin liegen vielversprechende Daten aus offenen Studien vor. Cholinesterase-Hemmer könnten eine neue Therapieoption für psychotische Störungen beim M. Parkinson werden.

Schlüsselwörter: Morbus Parkinson, Halluzinationen, Psychose, atypische Neuroleptika, Cholinesterase-Hemmer

Clinic and Therapy of Parkinson-Psychosis. Psychotic symptoms are among the most disabling long-term complications of Parkinson's disease (PD). Psychosis limits the use of antiparkinsonian medication, is a major source of distress for patients and their caregivers and the most important risk factor for nursing home placement in PD. The spectrum of parkinsonian psychosis ranges from mild, mostly visual, hallucinations with retained insight to severe delusional or confusional states. Elderly patients with cognitive dysfunction and advanced PD have the highest risk of developing psychosis. Essentially all antiparkinsonian medications can induce psychosis. However, anticholinergic drugs have the highest potential to trigger psychosis. The treatment of parkinsonian psychosis is based on the identification and treatment of acute triggers such as dehydration, the reduction of antiparkinsonian medication and simplification of the therapeutic regimen and the addition of atypical antipsychotics. Clozapine is the only drug in the treatment of parkinsonian psychosis without motor side effects and efficacy proven in randomized-controlled trials. According to a number of open-label studies, quetiapine seems to be effective and safe in the treatment of parkinsonian psychosis. Cholinesterase inhibitors may emerge as a new treatment option for psychotic PD patients. *J Neurol Neurochir Psychiatr* 2004; 5 (2): 42–8.

Key words: Parkinson's disease, hallucinations, psychosis, atypical antipsychotics, cholinesterase inhibitors

Psychotische Symptome stellen eine der größten therapeutischen Herausforderungen im Verlauf der Parkinson-Krankheit dar. Sie limitieren den Einsatz von Parkinson-Medikamenten und führen damit indirekt häufig zu einer Verschlechterung der motorischen Parkinson-Symptomatik. Sie haben einen erheblichen Einfluß auf die Lebensqualität von Betroffenen und die seelische Belastung der Angehörigen (caregiver distress) [1]. Früh auftretende Halluzinationen stellen einen wesentlichen Risikofaktor für einen kognitiven Abbau bzw. die Entwicklung einer Demenz im weiteren Verlauf des M. Parkinson dar [2]. Eine Psychose ist der häufigste Grund für eine Pflegeheimweisung von Parkinson-Patienten [3]. Die Pflegeheimunterbringung eines psychotischen Parkinson-Patienten geht wiederum mit einer hohen Mortalität einher [4].

Prävalenz

Die Prävalenz psychotischer Symptome bei Parkinson-Patienten lag vor Einführung der dopaminergen Therapie bei 5–10 % [5] und wird heute mit 15–40 % [6–15] angegeben. Fénelon und Mitarbeiter untersuchten 216 ambulante Parkinson-Patienten mit einer mittleren Krankheitsdauer von 9 Jahren und fanden für Halluzinationen eine Prävalenz von 40 % innerhalb der letzten drei Monate und eine Lebenszeitprävalenz von 46 % [12]. Bei 25 % der Patienten bestanden milde Halluzinationen im Sinne von Presence-Halluzinationen (Gefühl, daß eine Person im Raum anwesend ist), Passage-Halluzinationen (flüchtige visuelle Wahrnehmungen) oder illusionären Verkennungen. Nur 3 % der Patienten berichteten spontan über diese milden Halluzinationen. Bei 22 % der Patienten traten geformte visuelle Halluzinationen auf. Auch über diese berichteten nur 12 % der Patienten spontan. Bei 10 % der Patienten bestanden akustische Halluzinationen [12]. Eine

populationsbasierte Studie aus Norwegen, in der psychotische Symptome allerdings nicht vergleichbar detailliert erfaßt wurden, fand eine geringere Inzidenz von Halluzinationen und Psychose [10]. Nach dieser Studie litten 25 % der Patienten unter lebhaften Träumen, 10 % an Halluzinationen mit erhaltener Einsicht und 6 % unter schwereren Halluzinationen oder paranoiden Psychosen. Während die Prävalenz für psychotische Symptome in der Gesamtpopulation der Parkinson-Patienten 16 % betrug, war sie für Patienten im Pflegeheim 42 % [10]. Rezenter Therapiestudien bei frühem M. Parkinson nach, treten Halluzinationen bei bis zu 16 % von ansonsten unkomplizierten Parkinson-Patienten bei Ersteinstellung auf einen Dopaminagonisten auf [16].

Klinische Präsentation

Das Spektrum psychotischer Störungen beim M. Parkinson reicht von sehr milden Halluzinationen bzw. illusionären Verkennungen mit völlig erhaltener Einsicht bis zu schwersten paranoiden Psychosen, die wegen der dabei häufig erforderlichen starken Reduktion der Parkinson-Medikation zu einer bedrohlichen Verschlechterung der motorischen Parkinson-Symptomatik führen können. Visuelle Halluzinationen stellen die häufigste psychotische Störung bei Parkinson-Patienten dar [7, 9, 12]. Geformte visuelle Halluzinationen bestehen in einfachen oder detailreichen, häufig farbintensiven Bildern von Menschen oder Tieren, seltener von Objekten. Bizarre visuelle Wahrnehmungen, z. B. stark verzerrte Gesichter, können vorkommen. Bei vielen Patienten treten visuelle Halluzinationen bevorzugt in den Abend- und Nachtstunden bzw. bei reduzierter Beleuchtung auf [12, 14]. Interessanterweise treten sie in der Regel bei geöffneten Augen auf. Sie erscheinen häufig bewegt und etwas unscharf. Die Dauer der einzelnen halluzinatori-

Aus der ¹Neurologischen Abteilung des LKH Klagenfurt und der ²Neurologischen Abteilung der Krankenanstalt Rudolfstiftung der Stadt Wien
Korrespondenzadresse: Univ.-Prof. Dr. med. Walter Pirker, Neurologische Abteilung, Krankenanstalt Rudolfstiftung der Stadt Wien, 1030 Wien, Juchgasse 25; E-Mail: walter.pirker@wienkav.at

schen Episoden liegt meist zwischen wenigen Sekunden und einer halben Stunde [14]. Fénelon und Mitarbeiter lenkten unlängst die Aufmerksamkeit auf mildere halluzinatorische Phänomene [12]. Unter diesen scheinen Presence-Halluzinationen am häufigsten zu sein. Der Patient hat dabei das lebhafteste Gefühl, daß eine Person irgendwo im Raum oder hinter ihm anwesend ist. Passage-Halluzinationen sind sehr flüchtige Wahrnehmungen von vorbeihuschenden Personen oder Tieren. Illusionäre Verkennungen bestehen häufig in der Transformation eines Objekts in ein Tier [12]. Neben visuellen Halluzinationen können akustische, taktile, olfaktorische und gustatorische Wahrnehmungen auftreten. Parkinson-Patienten mit akustischen Halluzinationen leiden nahezu immer auch an visuellen Halluzinationen [7, 9, 12]. Die akustischen Halluzinationen treten gemeinsam mit visuellen Halluzinationen oder zu anderen Zeitpunkten auf. Es handelt sich dabei um Stimmen, Musik oder verschiedene Geräusche. Die Stimmen sind in der Regel neutral und deutlich verschieden vom Hören kommentierender oder befehlender Stimmen bei der Schizophrenie [9, 12].

Visuelle und akustische Halluzinationen werden von Parkinson-Patienten ohne Demenz sehr häufig als unreal und nicht bedrohlich wahrgenommen. Die Fähigkeit zur Realitätsprüfung ist bei diesen Patienten erhalten. Wie bereits angeführt, berichten Patienten über nicht ängstigende Halluzinationen bei erhaltener Einsicht sehr selten spontan [12]. Moskovitz und Mitarbeiter formulierten vor 25 Jahren eine Kontinuum-Hypothese psychotischer Störungen beim M. Parkinson, die von einer Progression der L-Dopa-induzierten Psychose von Schlafstörungen über lebhaftere Träume hin zur Halluzinose, zur Psychose mit erhaltener Bewußtseinsklarheit und schließlich zum Delir ausging [17]. Neuere Untersuchungen zeigen zwar eine enge Assoziation der beim M. Parkinson häufig auftretenden Schlaffragmentation mit verändertem Träumen und eine enge Beziehung zwischen verändertem Träumen und dem Auftreten von Halluzinationen, fanden aber keinen Hinweis für ein progressives Auftreten dieser Störungen [11]. Darüber hinaus treten Verwirrheitszustände bei Parkinsonpatienten häufig akut ohne vorangehende Halluzinose oder Wahnstörung auf [13]. Der Verlust der Einsicht in den irrealen Charakter von Halluzinationen erscheint dagegen bei vielen Patienten als gradueller Prozeß. Patienten können die Einsicht verlieren und wiedererlangen oder teilweise einsichtig in den irrealen Charakter von Halluzinationen sein [13]. Mit dem Verlust der Einsicht in den irrealen Charakter von Halluzinationen tritt häufig ein Wahn auf. Typisch für die Parkinson-Psychose sind ein schwerer Verfolgungswahn, in dem sich der Patient tödlich bedroht fühlt oder bestohlen wähnt, und ein Eifersuchts-wahn, der meist sexuelle Untreue des Partners zum zentralen Thema hat. Schizophrenietypische Negativsymptome (innere Leere, Anhedonie, Abulie) bzw. schizophrenietypische Denk- und Sprachstörungen treten dabei üblicherweise nicht auf [18]. Die Unterscheidung zwischen paranoider Parkinson-Psychose mit erhaltener Bewußtseinsklarheit und einem Verwirrheitszustand bzw. Delir ist von praktischer Bedeutung, weil Verwirrheitszustände bei Parkinsonpatienten häufig akut auftreten, durch äußere Einflüsse, wie z. B. eine Exsikkose oder die zusätzliche Gabe einer anticholinerg wirksamen Medikation, ausgelöst sind, und daher häufig einer anderen Therapie bedürfen [5]. Intermittierende leichte Verwirrheitszustände sind häufig Ausdruck von Aufmerksamkeits- und Vigilanzschwankungen, die bereits im Frühstadium einer Parkinson-Demenz auftreten können [19]. Chronische Verwirrheitszustände treten in der Regel bei Patienten mit manifester Parkinson-Demenz auf [18].

Risikofaktoren und Pathophysiologie

Intrinsische Faktoren

Für das Auftreten von psychotischen Symptomen werden sowohl intrinsische als auch äußere Faktoren verantwortlich gemacht [5]. Als unabhängige, intrinsische Hauptrisikofaktoren gelten kognitiver Funktionsverlust bzw. das Vorliegen einer Demenz, das Patientenalter, die Dauer und die Schwere der Parkinson-Erkrankung, Depression sowie Schlafstörungen [16]. Nachlassende Sehschärfe und spezifische, mit der Parkinson-Erkrankung assoziierte visuelle Störungen, wie reduzierte Kontrastsensitivität und Farbdiskrimination, könnten ebenfalls ein Risikofaktor für visuelle Halluzinationen sein [12, 13]. Psychiatrische Vorerkrankungen und neuropsychiatrische Komorbidität, wie z. B. eine frühere Alkoholkrankheit oder eine präexistente schwere vaskuläre Leukoencephalopathie, stellen weitere Risikofaktoren dar. Wichtigster Risikofaktor für das Auftreten einer Psychose ist zweifelsfrei das Vorliegen einer Parkinson-Demenz, die eng mit der Ausbreitung der Lewy-Körperchen-Pathologie vom Hirnstamm in das limbische System und den Kortex und der Degeneration cholinerg Projektionssysteme verknüpft ist [19]. Das Auftreten geformter visueller Halluzinationen beim M. Parkinson und bei der Demenz mit Lewy-Körperchen ist mit der Zahl der Lewy-Körperchen im Gyrus parahippocampalis und in den Amygdala assoziiert [20]. Parkinson-Patienten zeigen einen starken Neuronenverlust im cholinergen Nucleus basalis Meynert. Das Ausmaß dieses Zellverlustes und der cholinergen Denervation des Kortex korreliert mit dem Schweregrad kognitiver Störungen [21, 22].

Parkinson-Patienten weisen eine hohe Prävalenz an Schlaf-Wach-Rhythmusstörungen auf [23]. Visuelle Halluzinationen treten häufiger in den Abend- und Nachtstunden bzw. bei reduzierter Beleuchtung auf [12, 14]. Patienten mit visuellen Halluzinationen berichten häufiger über verändertes Träumen [11]. Parkinson-Patienten zeigen eine veränderte Schlafarchitektur und häufig eine REM-Schlaf-Verhaltensstörung, die durch das Verschwinden der normalen Atonie der Skelettmuskulatur während des REM-Schlafs und damit starke motorische Aktivität in Traum-schlafphasen gekennzeichnet ist [24]. Halluzinierende Parkinson-Patienten zeigen im Vergleich zu nichthalluzinierenden Patienten eine verminderte Dauer regulärer REM-Schlafphasen, jedoch ein vermehrtes Auftreten von sogenannten sleep onset REM-Perioden und REM-Schlaf ohne Muskelatonie [25, 26]. Arnulf und Mitarbeiter beobachteten bei halluzinierenden Parkinson-Patienten eine hohe Prävalenz von REM-Schlaf-Verhaltensstörung, Tagesmüdigkeit und REM-Schlaf-Intrusionen tagsüber [27]. Letztere waren bei 5 von 10 Patienten mit dem Auftreten von visuellen Halluzinationen assoziiert. Basierend auf dieser Beobachtung und der Tatsache, daß zahlreiche Patienten nach REM-Schlafphasen stärker wahnhaft waren, schlossen die Autoren, daß die Parkinson-Psychose eine narkolepsieartige REM-Schlafstörung sein könnte [27]. Während des REM-Schlafs sind üblicherweise cholinerge Neurone des Nucleus pedunculopontinus aktiv. *Post-mortem*-Untersuchungen zeigen beim M. Parkinson und bei der Demenz mit Lewy-Körperchen einen starken Zellverlust in dieser Region, der für die beschriebenen Phänomene verantwortlich sein könnte [28].

Äußere Faktoren

Als wichtigster äußerer Auslöser der Parkinson-Psychose gilt die medikamentöse Parkinson-Therapie. Auslösend kann prinzipiell jedes Parkinson-Medikament sein. Dopaminagonisten haben ein höheres Potential, psychotische

Symptome auszulösen als L-Dopa. Das Risiko für das Auftreten einer Psychose unter dopaminerger Therapie ist dosisabhängig [16], wenngleich diese Dosis-Wirkungs-Beziehung komplex ist und nicht in allen Studien nachgewiesen werden konnte [6, 7, 12, 29]. COMT-Hemmer wie Entacapon und MAO-B-Hemmer wie Selegilin können über eine Verlängerung der L-Dopa-Wirkung zu psychotischen Symptomen führen. Selegilin kann darüber hinaus über lang wirksame Metaboliten psychotogen wirken. Der Glutamat-Antagonist Amantadin und anticholinerg wirksame Substanzen lösen häufig nichttypische dopaminerge Halluzinosen bzw. Psychosen, sondern Verwirrheitszustände aus. Den Anticholinergika wird unter den Parkinson-Medikamenten das höchste psychotische auslösende Potential zugeschrieben, was die Bedeutung der cholinergen Degeneration für die Entwicklung psychotischer Symptome unterstreicht. Andere ZNS-wirksame Substanzen, wie Antidepressiva, können ebenfalls Psychosen auslösen. Dabei ist besonders an die anticholinerge Wirkkomponente tri- und tetrazyklischer Antidepressiva als mögliche Trigger zu denken.

Weitere äußere Trigger einer Parkinson-Psychose sind interkurrente Infektionen wie Aspirationspneumonie, Harnwegsinfekt oder eine Gastroenteritis, Dehydratation, metabolische, nutritive oder endokrine Störungen, ein akutes Schädel-Hirn-Trauma, eine diffuse zerebrale Hypoxie oder akute zerebrovaskuläre Ereignisse. Dabei können insbesondere endokrine Auslöser, wie eine Hyperthyreose oder ein Hyperparathyreoidismus, leicht übersehen werden, wenn sie nicht mit typischen internistischen Symptomen einhergehen. Neben diesen biologischen Auslösern können soziale Deprivation oder Überlastung psychotisch auslösend sein [5].

Therapie der Parkinson-Psychose

Nicht jedes psychotische Symptom beim M. Parkinson bedarf einer spezifischen Therapiemaßnahme. Milde, intermittierend auftretende, für einen M. Parkinson typische Halluzinationen mit erhaltener Einsicht sind für den Patienten häufig nicht belastend, gelegentlich sogar bereichernd. Die betroffenen Patienten sollten lediglich engmaschiger beobachtet werden. Die Therapie der floriden Halluzinose mit gestörter Realitätsprüfung bzw. der paranoiden Psychose und akuter Verwirrheitszustände fußt auf der Erfassung äußerer Triggerfaktoren, der Reduktion der Parkinson-Medikation, beginnend mit dem Absetzen adjuvanter Medikation, und dem Einsatz atypischer Neuroleptika (Tab. 1) [16]. Bei akutem Auftreten der Psychose sollte intensiv nach möglichen Auslösern (siehe oben) gesucht und diese behandelt bzw. beseitigt werden. Insbesondere ist auf adäquate Flüssigkeits- und Elektrolytzufuhr und eine Regulation des Schlaf-Wach-Rhythmus zu achten. Anticholinerg wirksame Substanzen (Parkinson-Medikamente wie Biperiden, tri- und tetrazyklische Antidepressiva, Oxybutinin und andere anticholinerg wirksame Urologika) sollten so weit als möglich abgesetzt werden. Auch neuere Antidepressiva wie SSRIs und Mirtazapin können eine Psychose auslösen. Ein Absetzen dieser Medikation sollte daher diskutiert werden. Nach den Anticholinergika sollten Amantadin und Selegilin abgesetzt werden. Wenn dies zu keinem Abklingen der Psychose führt, wird eine Reduktion bzw. ein Absetzen der Dopaminagonisten und schließlich von Entacapon und eventuell auch eine Reduktion der L-Dopa-Dosis erforderlich sein. Im Fall einer erheblichen Verschlechterung der motorischen Parkinson-Symptomatik nach Absetzen der adjuvanter Parkinson-Medikation ist eine leichte Erhöhung der L-Dopa-Dosis

der zusätzlichen Gabe eines anderen Parkinson-Medikaments vorzuziehen, d. h., das Therapieschema sollte so einfach wie möglich gestaltet werden [18].

Klingt die Psychose nicht ab, ist eine spezifische antipsychotische Therapie mit atypischen Neuroleptika indiziert. In vielen Fällen wird man mit der neuroleptischen Therapie bereits parallel zur Reduktion der Parkinson-Medikation beginnen, vor allem, wenn die Psychose mit einer schweren Schlaf-Wach-Rhythmus- oder Verhaltensstörung einhergeht. In dieser Situation wird häufig die zusätzliche Gabe eines Benzodiazepins bzw., bei schlechtem Ansprechen auf Benzodiazepine, von Meprobamat zur Sedierung bzw. als Hypnotikum erforderlich sein. Unter atypischen Neuroleptika versteht man eine Gruppe von Substanzen mit antipsychotischer Wirksamkeit, die in üblicher Dosis mit einer niedrigen Rate extrapyramidaler Nebenwirkungen behaftet sind [18]. Dabei ist zu bedenken, daß Parkinsonpatienten aufgrund der mit der Erkrankung einhergehenden dopaminergen Degeneration ein vielfach höheres Risiko für eine Verschlechterung des Parkinson-Syndroms unter neuroleptischer Therapie haben als z. B. Patienten mit Schizophrenie für die Entwicklung eines Parkinsonoids. Eine Reihe von sogenannten atypischen Neuroleptika, die bei schizophrenen Patienten selten Parkinsonoide auslösen, wie z. B. Olanzapin, führen daher bei Parkinson-Patienten häufig zu einer Verschlechterung der motorischen Parkinson-Symptomatik. Dosen eines atypischen Neuroleptikums, die bei schizophrenen Patienten in der Regel kein Parkinsonoid auslösen, wie z. B. 400 mg Clozapin, führen bei Parkinson-Patienten mit großer Wahrscheinlichkeit zu einer Verschlechterung der motorischen Parkinson-Symptomatik. Streng genommen erfüllen für Parkinson-Patienten nach bisherigen Erfahrungen nur Clozapin und Quetiapin in niedriger Dosierung die Kriterien eines atypischen Neuroleptikums [18].

Die Ursache für die Atypikalität von Substanzen wie Clozapin ist letztlich ungeklärt. Eine lange favorisierte Hypothese war, daß atypische im Gegensatz zu klassischen Neuroleptika zusätzlich zu ihrem Dopamin-D2-Rezeptor-Antagonismus eine starke antagonistische Wirkung an Serotonin-5-HT_{2A}-Rezeptoren und damit eine hohe 5-HT_{2A}/D2-Ratio haben. Dies trifft aber für einzelne, in der Psychiatrie verwendete atypische Neuroleptika, wie z. B. Amisulprid, nicht zu. Einer neueren Hypothese nach sind atypische Neuroleptika durch eine niedrige D2-Rezeptoraffinität und damit kürzere Bindung an den D2-Rezeptor charakterisiert als klassische Neuroleptika. Dopamin könnte damit atypische Neuroleptika leichter aus ihrer Bindung an den D2-Rezeptor verdrängen als klassische Neuroleptika, die, wie z. B. Haloperidol, eine nahezu irreversible Bindung an den D2-Rezeptor haben [30].

Tabelle 1: Therapeutische Prinzipien bei der Parkinson-Psychose

- Erfassung und Behandlung von allg. medizinischen Auslösern (Dehydratation, Infektion, metabolische und endokrine Störungen etc.)
- Absetzen ZNS-wirksamer Substanzen (z. B. trizyklische Antidepressiva)
- Reduktion/Absetzen adjuvanter Parkinson-Therapie in der Reihenfolge
 - Anticholinergika
 - Selegilin
 - Amantadin
 - Dopaminagonisten und Entacapon
- Ev. Reduktion der L-Dopa-Dosis
- Einstellung auf atypische Neuroleptika (Clozapin, Quetiapin)
- Einstellung auf Cholinesterase-Hemmer

Clozapin

Über die Wirkung von Clozapin in der Therapie der Parkinson-Psychose wurde erstmals 1985 in einer kleinen offenen Studie berichtet [31]. Seither wurde die Effektivität von Clozapin bei der Parkinson-Psychose in einer Reihe von offenen Studien und in zwei 4wöchigen randomisierten, kontrollierten Studien wiederholt belegt [32–34]. Clozapin führt bei 85 % der Patienten in sehr niedriger Dosierung (6,25–50 mg/d) zu einer wesentlichen Besserung der Psychose, ohne die motorische Parkinson-Symptomatik und die kognitive Leistungsfähigkeit zu verschlechtern [32–34]. In einer randomisierten und in mehreren offenen Studien wurde eine Verbesserung des Parkinson-Tremors unter Clozapin beobachtet [32, 33]. In einer 3monatigen offenen Verlängerung der amerikanischen randomisierten Clozapinstudie [33] wurde die Langzeitwirkung von Clozapin (mittlere Tagesdosis 29 mg) bei der Parkinson-Psychose belegt [35]. Diese Studie zeigte aber auch eine hohe Mortalität, wie sie für Patienten mit Parkinson-Psychose bereits in früheren Studien beobachtet worden war [32]. In anderen Studien wurde eine günstige Wirkung von Clozapin auf Angst, Depression, Hypersexualität und Schlafragmentation beim M. Parkinson beschrieben [36]. Clozapin unterdrückt darüber hinaus L-Dopa-induzierte Dyskinesien [37]. Als initiale Clozapindosis sollten 6,25 oder 12,5 mg abends verabreicht werden. Es wird empfohlen, die Clozapin-Dosis nicht schneller als alle 4–7 Tage zu steigern, sofern Wirkung und Nebenwirkungen nicht täglich überprüft werden können [18]. Als maximale Dosis sollten in der Regel 25–50 mg, bevorzugt als abendliche Einmalgabe, verabreicht werden.

Wichtigster limitierender Faktor für den Einsatz von Clozapin ist das bekannte Agranulozytoserisiko von etwa 0,4–2 % [38]. In den ersten 18 Wochen einer Clozapin-Therapie sind daher wöchentliche Kontrollen der Leukozytenzahl zwingend vorgeschrieben. Danach muß die Leukozytenzahl in 4wöchigem Abstand kontrolliert werden. Relativ häufige, aber harmlosere Nebenwirkungen sind Sedierung, vermehrter Speichelfluß, orthostatische Hypotension und Schwindel. Unserer Erfahrung nach spricht die clozapininduzierte Hypersalivation häufig auf eine niedrige Pirenzepin-Dosis an. Gelegentlich führt Clozapin, vor allem bei Patienten mit Parkinson-Demenz bzw. Demenz mit Lewy-Körperchen, zum Übergang einer akuten Psychose in ein delirantes Zustandsbild [39]. Dies ist vermutlich Folge der anticholinergen Wirkeigenschaften von Clozapin. In dieser Situation ist an die zusätzliche Gabe eines Cholinesterase-Hemmers und an einen Umstieg der neuroleptischen Therapie auf Quetiapin zu denken. Das Auftreten von Anfällen unter Clozapin ist eine dosisabhängige Nebenwirkung, die unter den in der Therapie der Parkinson-Psychose verwendeten Tagesdosen kaum beobachtet wird. Bei psychiatrischen Patienten unter Clozapin wurde eine erhöhte Thromboembolierate beschrieben. Sehr seltene, jedoch ernste Clozapin-Nebenwirkungen sind Myokarditis (erhöhtes Risiko vor allem im ersten Therapiemonat) und interstitielle Nephritis [16].

Risperidon und Olanzapin

Für die Therapie der Parkinson-Psychose mit Risperidon liegen Daten aus mehreren offenen Studien mit kleinen Patientenzahlen (Übersicht in [18]) und aus einer kleinen kontrollierten Studie [40] vor. Diese zeigen bei zumindest einem Drittel der Patienten, oft bereits bei Tagesdosen von 0,5 mg, eine eindeutige Verschlechterung der motorischen Parkinson-Symptomatik unter Risperidon. Eine massive Verschlechterung der motorischen Symptomatik wurde

auch bei der Demenz mit Lewy-Körperchen beobachtet [41, 42]. Rosebush und Mazurek beobachteten bei neuroleptikanaiven Schizophrenie-Patienten unter Risperidon in einer mittleren Tagesdosis von 3,2 mg die gleiche Inzidenz von Parkinsonoiden (ca. 50 %), akuter Dystonie und Akathisie wie unter Haloperidol in einer Tagesdosis von 3,7 mg [43]. Risperidon wird daher als ungeeignet für die Behandlung psychotischer Störungen beim M. Parkinson angesehen [18].

Eine erste offene Studie zeigte für eine mittlere Tagesdosis von 6,5 mg Olanzapin eine gute antipsychotische Wirkung ohne Verschlechterung der Parkinson-Symptomatik [44]. Zahlreiche weitere offene (Übersicht in [18]) sowie vier randomisierte, kontrollierte Studien [45–47] zeigten jedoch, daß Olanzapin zu einer erheblichen Verschlechterung der motorischen Parkinson-Symptomatik führen kann. Olanzapin führte unter einer mittleren Tagesdosis von 4–11 mg in keiner der randomisierten Studien zu einer signifikanten Besserung der psychotischen Symptomatik, jedoch in allen Studien zu einer Verschlechterung der motorischen Symptomatik [45–47]. Eine Verbesserung von Dyskinesien bei gleichzeitiger inakzeptabler Verschlechterung der rigid-akinetischen Symptomatik und der OFF-Zeit unter Olanzapin wurde in einer kontrollierten Studie bei dyskinetischen Parkinson-Patienten beobachtet [48]. Olanzapin kann somit nicht für die Therapie der Parkinson-Psychose empfohlen werden [16].

Quetiapin

Das pharmakologische Profil von Quetiapin ähnelt jenem von Clozapin. Der entscheidende Vorteil von Quetiapin ist jedoch das fehlende Agranulozytoserisiko [49]. Quetiapin hat eine hohe Affinität für H1- und α 1-Rezeptoren und eine mit Clozapin vergleichbar hohe 5-HT_{2A}-Rezeptoraffinität. Im Gegensatz zu Clozapin hat Quetiapin keine nennenswerte anticholinerge Wirkkomponente [49]. PET-Untersuchungen zeigen kurz nach Quetiapin-Einnahme eine mittelgradige Dopamin-D₂-Rezeptorblockade im Striatum, die innerhalb von Stunden deutlich abfällt. 24 Stunden nach Einmalgabe ist keine D₂-Rezeptorblockade nachweisbar [50]. Zur Wirksamkeit von Quetiapin in der Behandlung der Parkinson-Psychose liegen vielversprechende Daten aus offenen Studien, jedoch leider keine randomisierten, kontrollierten Studien vor (Übersicht in [18]). In preliminären Quetiapin-Studien bei Parkinson-Psychose wurde unter Tagesdosen zwischen 12,5 und 400 mg über einen guten antipsychotischen Effekt und keine bis geringe motorische Nebenwirkungen berichtet [18, 51–53]. Unlängst wurden drei größere, jedoch retrospektive, offene Langzeitstudien publiziert [54–56]. Die mittlere Tagesdosis von Quetiapin lag in den drei Studien bei 50–70 mg [54–56]. In allen drei Studien sprachen etwa 80 % der Patienten auf die Quetiapin-Therapie an. Eine Verschlechterung der Parkinson-Symptomatik im Laufe der Quetiapin-Therapie wurde bei einem Drittel [55, 56] bzw. 13 % [54] der Patienten beobachtet. Diese war jedoch in der Regel zu gering, um ein Absetzen von Quetiapin zu rechtfertigen. Demente Patienten scheinen ein deutlich höheres Risiko für eine Verschlechterung der motorischen Symptomatik unter Quetiapin zu haben als nichtdemente Parkinson-Patienten [54, 56]. Trotzdem scheinen bei Demenz mit Lewy-Körperchen mehr als die Hälfte der Patienten gut auf Quetiapin anzusprechen [55, 57].

Während eine rasche Umstellung von Clozapin auf Quetiapin in einer Studie zu Unruhe, Verwirrtheit und zum Wiederauftreten von Halluzinationen führte [52], wurde in einer anderen Studie sowohl eine rasche Thera-

piumstellung von Clozapin auf Quetiapin als auch von Quetiapin auf Clozapin gut toleriert [58]. Als Dosisäquivalent zwischen Clozapin und Quetiapin wird ein Verhältnis von 1:3 bis 1:4 angegeben [58]. Als initiale Quetiapin-Dosis sollten 12,5 mg abends verabreicht werden. Es wird empfohlen, die Dosis nicht schneller als um 12,5 mg alle 4–7 Tage zu steigern, sofern Wirkung und Nebenwirkungen nicht täglich überprüft werden können [18]. Basierend auf den oben angeführten Schätzungen zum Dosisäquivalent zu Clozapin, sollte eine Tagesdosis von 150 mg Quetiapin nur in Ausnahmefällen überschritten werden. Aufgrund der stark sedierenden Wirkung ist eine abendliche Einmalgabe zu empfehlen. Mögliche Nebenwirkungen sind Sedierung, orthostatische Hypotension, Schwindel, Tachykardie, Gewichtszunahme und eine Verschlechterung der Parkinson-Symptomatik [49].

Cholinesterase-Hemmer

Die Rationale für den Einsatz von Cholinesterase-Hemmern in der Therapie der Parkinson-Psychose beruht auf der Bedeutung des cholinergen Defizits für die Entwicklung der Parkinson-Demenz und -Psychose [21, 22]. Die Wirksamkeit des Cholinesterase-Hemmers Rivastigmin bei der Demenz mit Lewy-Körperchen ist durch eine große, randomisierte Studie belegt [59]. Rivastigmin führte in dieser Studie nicht nur zu einer deutlichen Beschleunigung des kognitiven Tempos, sondern hatte auch einen signifikanten Effekt auf Wahn, Halluzinationen und motorische Unruhe [59]. Hutchinson und Mitarbeiter berichteten 1996 erstmals über die Wirkung eines Cholinesterase-Hemmers bei sieben Patienten mit Parkinson-Demenz. In dieser kleinen offenen Studie führte Tacrin zu einer Besserung von kognitiven Funktionen und Verhaltensstörungen, insbesondere von Apathie und Halluzinationen [60]. Kürzlich wurden mehrere Studien zur Wirksamkeit von Cholinesterase-Hemmern auf psychotische Störungen beim M. Parkinson vorgestellt, die eine gute Wirkung von Rivastigmin bzw. Donepezil auf visuelle Halluzinationen und Wahn zeigten [61–64]. Nur bei einer sehr kleinen Minderheit der Patienten führte die Cholinesterase-Hemmer-Therapie zu einer Verschlechterung der motorischen Symptomatik [61–64]. Cholinesterase-Hemmer könnten, als Alternative zu oder in Kombination mit atypischen Neuroleptika, zu einer neuen Therapieoption psychotischer Störungen beim Morbus Parkinson werden [19].

Zusammenfassung

Psychotische Symptome gehören zu den am schwersten behindernden Langzeitkomplikationen des Morbus Parkinson. Ihre Therapie fußt auf der Erfassung und Behandlung akuter Auslöser, der Reduktion und Vereinfachung der Parkinson-Medikation und dem Absetzen anderer potentiell psychoseauslösender Medikamente. Führen diese Maßnahmen nicht zum Abklingen der Psychose, sollte eine Behandlung mit atypischen Neuroleptika begonnen werden. Obwohl Clozapin die einzige Substanz in der Therapie der Parkinson-Psychose ist, deren Wirksamkeit und Verträglichkeit durch randomisierte, kontrollierte Studien belegt ist, wird Quetiapin wegen des fehlenden Agranulozytoserisikos von einigen Autoren als Mittel der ersten Wahl in der Therapie der Parkinson-Psychose angesehen [18]. Bei Nichtansprechen auf Quetiapin sollte auf Clozapin umgestellt werden. Bei manifester Parkinson-Demenz sollte eine Cholinesterase-Hemmertherapie, eventuell in Kombination mit Quetiapin oder Clozapin, eingeleitet werden. Bei schlechter Verträglichkeit für Quetiapin und Clozapin erscheint ein Therapieversuch der Psychose mit

einem Cholinesterase-Hemmer aus unserer Sicht auch bei einem nichtdementen Parkinson-Patienten gerechtfertigt. Ein Einsatz anderer Neuroleptika als Quetiapin und Clozapin erscheint nur bei Versagen dieser Therapiemaßnahmen gerechtfertigt.

Literatur

1. 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.
2. Aarsland D, Andersen K, Larsen JP, Lolk A, Nielsen H, Kragh-Sorensen P. Risk of dementia in Parkinson's disease: a community-based, prospective study. *Neurology* 2001; 56: 730–6.
3. Goetz CG, Stebbins GT. Risk factors for nursing home placement in advanced Parkinson's disease. *Neurology* 1993; 43: 2227–9.
4. Goetz CG, Stebbins GT. Mortality and hallucinations in nursing home patients with advanced Parkinson's disease. *Neurology* 1995; 45: 669–71.
5. Wolters EC. Intrinsic and extrinsic psychosis in Parkinson's disease. *J Neurol* 2001; 248 (Suppl 3): 22–7.
6. Sanchez-Ramos JR, Ortoll R, Paulson GW. Visual hallucinations associated with Parkinson's disease. *Arch Neurol* 1996; 53: 1265–8.
7. Graham JM, Grunewald RA, Sagar HJ. Hallucinations in idiopathic Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1997; 63: 434–40.
8. Klein C, Kömpf D, Pulkowski U, Moser A, Vieregge P. A study of visual hallucinations in patients with Parkinson's disease. *J Neurol* 1997; 244: 371–7.
9. Inzelberg R, Kipervasser S, Korczyn AD. Auditory hallucinations in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998; 64: 533–5.
10. Aarsland D, Larsen JP, Cummings JL, Laake K. Prevalence and clinical correlates of psychotic symptoms in Parkinson's disease: a community-based study. *Arch Neurol* 1999; 56: 595–601.
11. Pappert EJ, Goetz CG, Niederman FG, Raman R, Leurgans S. Hallucinations, sleep fragmentations, and altered dream phenomena in Parkinson's disease. *Mov Disord* 1999; 14: 117–21.
12. Fénelon G, Mahieux F, Huon R, Ziegler M. Hallucinations in Parkinson's disease. Prevalence, phenomenology and risk factors. *Brain* 2000; 123: 733–45.
13. Holroyd S, Currie L, Wooten GF. Prospective study of hallucinations and delusions in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001; 70: 734–8.
14. Barnes J, David AS. Visual hallucinations in Parkinson's disease: a review and phenomenological survey. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001; 70: 727–33.
15. Goetz CG, Leurgans S, Pappert EJ, Raman R, Stemer AB. Prospective longitudinal assessment of hallucinations in Parkinson's disease. *Neurology* 2001; 57: 2078–82.
16. Poewe W. Psychosis in Parkinson's disease. *Mov Disorders* 2003; 18 (Suppl 6): 80–7.
17. Moskovitz C, Moses H 3rd, Klawans HL. Levodopa-induced psychosis: a kindling phenomenon. *Am J Psychiatry* 1978; 135: 669–75.
18. Friedman JH, Factor SA. Atypical antipsychotics in the treatment of drug-induced psychosis in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2000; 15: 201–11.
19. Pirker W, Fischer P. Cholinesterase-Hemmer in der Therapie der Parkinson-Demenz und der Demenz mit Lewy-Körperchen. *J Neurol Neurochir Psychiatrie* 2003; 4: 6–10.
20. Harding AJ, Broe GA, Halliday GM. Visual hallucinations in Lewy body disease relate to Lewy bodies in the temporal lobe. *Brain* 2002; 125: 391–403.
21. Perry EK, Curtis M, Dick DJ, Candy JM, Atack JR, Bloxham CA, Blessed G, Fairbairn A, Tomlinson BE, Perry RH. Cholinergic correlates of cognitive impairment in Parkinson's disease: comparisons with Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1985; 48: 413–21.
22. Perry RH, Perry EK, Smith CJ, Xuereb JH, Irving D, Whitford CA, Candy JM, Cross AJ. Cortical neuropathological and neurochemical substrates of Alzheimer's and Parkinson's diseases. *J Neural Transm Suppl* 1987; 24: 131–6.
23. Poewe W, Högl B. Parkinson's disease and sleep. *Curr Opin Neurol* 2000; 13: 423–6.
24. Comella CL, Nardine TM, Diederich NJ, Stebbins GT. Sleep-related violence, injury, and REM sleep behavior disorder in Parkinson's disease. *Neurology* 1998; 51: 526–9.
25. Comella CL, Tanner CM, Ristanovic RK. Polysomnographic sleep measures in Parkinson's disease patients with treatment-induced hallucinations. *Ann Neurol* 1993; 34: 710–4.
26. Takashi N, Yuichi I, Hidekaka M, Ryuzo K, Masahiro M, Kenji N. Visual hallucinations as REM sleep behavior disorders in patients with Parkinson's disease. *Mov Disord* 2003; 18: 812–8.

27. Arnulf I, Bonnet AM, Damier P, Bejjani BP, Seilhean D, Dèrenne JP, Agid Y. Hallucinations, REM sleep, and Parkinson's disease: a medical hypothesis. *Neurology* 2000; 55: 281–8.
28. Perry E, Walker M, Grace J, Perry R. Acetylcholine in mind: a neurotransmitter correlate of consciousness? *Trends Neurosci* 1999; 22: 273–80.
29. Goetz CG, Pappert EJ, Blasucci LM, Stebbins GT, Ling ZD, Nora MV, Carvey PM. Intravenous levodopa in hallucinating Parkinson's disease patients: high-dose challenge does not precipitate hallucinations. *Neurology* 1998; 50: 515–7.
30. Kapur S, Seeman P. Does fast dissociation from the dopamine D2 receptor explain the action of atypical antipsychotics? A new hypothesis. *Am J Psychiatry* 2001; 158: 360–9.
31. Scholz E, Dichgans J. Treatment of drug-induced exogenous psychosis in parkinsonism with clozapine and fluperlapine. *Eur Arch Psychiatry Neurol Sci* 1985; 235: 60–4.
32. Factor SA, Friedman JH. The emerging role of clozapine in the treatment of movement disorders. *Mov Disord* 1997; 12: 483–96.
33. The 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.
34. The French Clozapin Parkinson Study Group. Clozapine in drug-induced psychosis in Parkinson's disease. *Lancet* 1999; 353: 2041–2.
35. Factor SA, Friedmann JH, Lannon MC, Oakes D, Bourgeois K. Clozapine for the treatment of drug-induced psychosis in Parkinson's disease: results of the 12 week open label extension in the PSYCLOPS trial. *Mov Disord* 2001; 16: 135–9.
36. Trosch RM, Friedmann JH, Lannon MC, Pahwa R, Smith D, Seeberger LC, O'Brian CF, LeWitt PA, Koller WC. Clozapine use in Parkinson's disease: a retrospective analysis of a large multicentered clinical experience. *Mov Disord* 1998; 13: 377–82.
37. Durif F, Vidailhet M, Assal F, Roche C, Bonnet AM, Agid Y. Low-dose clozapine improves dyskinesias in Parkinson's disease. *Neurology* 1997; 48: 658–62.
38. Honigfeld G, Arellano F, Sethi J, Bianchini A, Schein J. Reducing clozapine-related morbidity and mortality: 5 years of experience with the Clozaril National Registry. *J Clin Psychiatry* 1998; 59 (Suppl 3): 3–7.
39. Burke WJ, Pfeiffer RF, McComb RD. Neuroleptic sensitivity to clozapine in dementia with Lewy bodies. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1998; 10: 227–9.
40. Ellis T, Cudkovic ME, Sexton PM, Growdon JH. Clozapine and risperidone treatment of psychosis in Parkinson's disease. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2000; 12: 364–9.
41. Allen RL, Walker Z, D'Ath PJ, Katona CL. Risperidone for psychotic and behavioural symptoms in Lewy body dementia. *Lancet* 1995; 346: 185.
42. McKeith IG, Ballard CG, Harrison RW. Neuroleptic sensitivity to risperidone in Lewy body dementia (Letter). *Lancet* 1995; 346: 699.
43. Rosebush PI, Mazurek MF. Neurologic side effects in neuroleptic-naïve patients treated with haloperidol or risperidone. *Neurology* 1999; 52: 782–5.
44. 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: 1085–7.
45. Goetz CG, Blasucci LM, Leurgans S, Pappert EJ. Olanzapine and clozapine: comparative effects on motor function in hallucinating PD patients. *Neurology* 2000; 55: 789–94.
46. Ondo WG, Levy JK, Vuong KD, Hunter C, Jankovic J. Olanzapine treatment for dopaminergic-induced hallucinations. *Mov Disord* 2002; 17: 1031–5.
47. Breier A, Sutton VK, Feldman PD, Kadam DL, Ferchland I, Wright P, Friedman JH. Olanzapine in the treatment of dopaminergic-induced psychosis in patients with Parkinson's disease. *Biol Psychiatry* 2002; 52: 438–45.
48. Manson AJ, Schrag A, Lees AJ. Low-dose olanzapine for levodopa induced dyskinesias. *Neurology* 2000; 55: 795–9.
49. Matheson AJ, Lamb HM. Quetiapine. A review of its clinical potential in the management of psychotic symptoms in Parkinson's disease. *CNS Drugs* 2000; 14: 157–72.
50. Kapur S, Zipursky R, Jones C, Shammi CS, Remington G, Seeman P. A positron emission tomography study of quetiapine in schizophrenia: a preliminary finding of an antipsychotic effect with only transiently high dopamine D2 receptor occupancy. *Arch Gen Psychiatry* 2000; 57: 553–9.
51. Fernandez HH, Friedman JH, Jacques C, Rosenfeld M. Quetiapine for the treatment of drug-induced psychosis in Parkinson's disease. *Mov Disord* 1999; 14: 484–7.
52. Fernandez HH, Lannon MC, Friedman JH, Abbott BP. Clozapine replacement by quetiapine for the treatment of drug-induced psychosis in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2000; 15: 579–81.
53. Targum SD, Abbott JL. Efficacy of quetiapine in Parkinson's patients with psychosis. *J Clin Psychopharm* 2000; 20: 54–60.
54. Reddy S, Factor SA, Molho ES, Feustel PJ. The effect of quetiapine on psychosis and motor function in parkinsonian patients with and without dementia. *Mov Disord* 2002; 17: 676–81.
55. Fernandez HH, Trieschmann ME, Burke MA, Friedmann JH. Quetiapine for psychosis in Parkinson's disease versus dementia with Lewy bodies. *J Clin Psychiatry* 2002; 63: 513–5.
56. Fernandez HH, Trieschmann ME, Burke MA, Jaques C, Friedmann JH. Long-term outcome of quetiapine use for psychosis among Parkinsonian patients. *Mov Disord* 2003; 18: 510–4.
57. Takahashi H, Yoshida K, Sugita T, Higuchi H, Shimizu T. Quetiapine treatment of psychotic symptoms and aggressive behavior in patients with dementia with Lewy bodies: a case series. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2003; 27: 549–53.
58. Brandstätter D, Oertel WH. Treatment of drug-induced psychosis with quetiapine and clozapine in Parkinson's disease. *Neurology* 2002; 58: 160–1.
59. McKeith I, Del Ser T, Spano P, Emre M, Wesnes K, Anand R, Cicin-Sain A, Ferrara R, Spiegel R. Efficacy of rivastigmine in dementia with Lewy bodies: a randomised, double-blind, placebo-controlled international study. *Lancet* 2000; 356: 2031–6.
60. Hutchinson M, Fazzini E. Cholinesterase inhibition in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1996; 61: 324–5.
61. 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: 1171–4.
62. 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.
63. Bergmann 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.
64. Fabbrini G, Barbanti P, Aurilia C, Pauletti C, Lenzi GL, Meco G. Donepezil in the treatment of hallucinations and delusions in Parkinson's disease. *Neurol Sci* 2002; 23: 41–3.

Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere zeitschriftenübergreifende Datenbank

[Bilddatenbank](#)

[Artikeldatenbank](#)

[Fallberichte](#)

e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

[Bestellung e-Journal-Abo](#)

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

[Impressum](#)

[Disclaimers & Copyright](#)

[Datenschutzerklärung](#)