

# Psychotische Symptome beim idiopathischen Parkinson-Syndrom

**Nicht motorische Symptome rücken zunehmend in den Fokus der Behandlung des idiopathischen Parkinson-Syndroms (IPS). Unter den neuropsychiatrischen Störungen spielen hierbei die psychotischen Symptome eine wichtige Rolle. Sie gelten – wie auch eine Demenz – als sogenannter Meilenstein im Krankheitsverlauf und gehen mit einer schlechten Prognose einher (1). Neben der Beeinträchtigung der Patienten stellen sie eine gravierende, vor allem seelische Belastung der betreuenden Angehörigen dar (caregiver distress) (2) und limitieren die medikamentösen Therapieoptionen, was häufig mit einer Verschlechterung der motorischen Symptome einhergeht. In dieser Übersichtsarbeit sollen die Häufigkeit, die Klinik sowie die Behandlungsmöglichkeiten der psychotischen Symptome bei Patienten mit IPS erörtert werden.**

von **Jiri Koschel und Wolfgang Jost**

## Prävalenz

**P** psychotische Symptome treten bei weniger als 10 Prozent der unbehandelten Parkinson-Patienten auf, aber bei bis zu 40 Prozent der mit Parkinson-Medikamenten behandelten Patienten mit IPS (3). Andere Studien kamen sogar auf 60 Prozent. Zu bedenken ist, dass die meisten Studien zur Prävalenz und zur Inzidenz von Parkinson-Symptomen auf Serien aus Kliniken für Bewegungsstörungen basieren (4, 5). Ein Grund für die hohe Variabilität der Prävalenz könnte sein, dass die Einschlusskriterien der Studien unterschiedlich festgelegt wurden. Zum Teil wurden psychotische Symptome vor Erkrankungsbeginn oder ein Delir nicht ausgeschlossen. Auch der Beobachtungszeitraum und die Dauer der Erkrankung vor Studieneinschluss sind unterschiedlich.

In einer populationsbasierten Follow-up-Studie von Forsaa et al. wurden psychotische Symptome mit Score 2 oder mehr im UPDRS I (The unified Parkinson's disease rating scale), Item 2 (Denkstörungen), definiert. Hier hatten von 230 Parkinson-Patienten zu Studienbeginn 41 Patienten (17,8%) über psychotische Symptome berichtet. In einem Beobachtungszeitraum von 12 Jahren entwickelten insgesamt 59,5 Prozent (137 von 230 Patienten) psychotische Symptome (6).

In Studien, in denen die Patienten aus Kliniken für Bewegungsstörungen und einem kürzerem Beobachtungszeitraum rekrutiert wurden, ergab sich eine Prävalenz von 40 Prozent.

So berichteten in einer Follow-up-Studie über zwei Jahre mit 121 Parkinson-Patienten insgesamt 37 Prozent der Patienten von Halluzinationen (4). Fenelon et al. fanden in einer Follow-up-Studie über drei Monate bei 40 Prozent von 212 Parkinson-Patienten Halluzinationen (5).

Oft wird aufgrund der psychotischen Symptome eine stationäre Behandlung notwendig. So wurden in einer Querschnittsuntersuchung von Willis et al. mit 12 322 jungen Parkinson-Patienten (30–54 Jahre) allein im Jahr 2005 1661 Krankenhausaufenthalte wegen psychotischer Symptome registriert (7). Andere neuropsychiatrische Erkrankungen hatten in dieser Gruppe deutlich weniger Krankenhausaufenthalte zur Folge: Anpassungsstörung 47 (0,3%), Impulskontrollstörungen 36 (0,2%), Neurosen 29 (0,2%), Depression 81 (0,6%) und Substanzmissbrauch 156 (1,1%).

Nach Demenzen sind psychotische Symptome bei Parkinson-Patienten mit der häufigste Grund für eine stationäre Behandlung in einer psychiatrischen Klinik. In einer retrospektiven Untersuchung mit 43 Patienten mit IPS, die stationär in einer Psychiatrie in den USA behandelt werden mussten, erhielten 10 Patienten (23,3%) die Entlassungsdiagnose einer Psychose. In dieser Gruppe wurden bei 48,8 Prozent eine Demenz, bei 44,2 Prozent eine affektive Störung, bei 20,9 Prozent eine Angststörung, bei 16,3 Prozent ein Substanzmissbrauch und bei 4,7 Prozent eine Anpassungsstörung als Entlassungsdiagnose (8) festgestellt.

## Klinik

Die psychotischen Symptome beim IPS reichen von illusionären Verkennungen über Halluzinationen mit oft erhaltener Einsicht bis hin zu schweren paranoiden Psychosen (9). Unter den milden Halluzinationen sind sogenannte Präsenzhalluzinationen am häufigsten. Die Patienten haben hierbei das intensive Gefühl, es stehe jemand hinter oder neben ihnen, ohne dass die Betroffenen eine Person sehen können. Von 216 Parkinson-Patienten hatten in einer Untersuchung von Fenelon et al. 55 Patienten milde Halluzinationen; von diesen hatten 35 Patienten (64%) Präsenzhalluzinationen, gefolgt von 18 Patienten (33%) mit Passagehalluzinationen, bei



Jiri Koschel



Wolfgang Jost

denen Menschen oder etwas seltener Tiere (meist Hunde oder Katzen) gesehen werden, die kurz vorbeihuschen. Illusionäre Verkennungen hatten in dieser Arbeit 9 dieser Patienten (16%). Hier wird zum Beispiel ein Mantel, der über dem Stuhl hängt, als Person wahrgenommen. Visuelle Halluzinationen treten ebenfalls häufig auf, meist werden Personen gesehen (überwiegend Angehörige), weiter Tiere, seltener Objekte oder Muster (*Abbildung*). In der Regel berichten die Patienten, dass die Halluzinationen nicht bedrohlich seien und eine nur geringe bis mässige emotionale Betroffenheit bestehe. Von den 216 Patienten hatten in der Arbeit von Fenelon et al. 48 Patienten (22%) geformte visuelle Halluzinationen; es wurden hier meist Personen (Verwandte) oder Kinder gesehen, seltener Tiere. Diese Symptome traten überwiegend in den Abend- und Nachtstunden auf (5). Die einzelnen halluzinatorischen Episoden dauerten überwiegend weniger als eine Stunde und kamen mit variabler Frequenz vor (10). Akustische Halluzinationen treten seltener auf und dann meist in Kombination mit visuellen Halluzinationen. So hatten in einer Querschnittsstudie mit 121 Patienten 45 Patienten Halluzinationen, davon 35 (29%) ausschliesslich visuelle Halluzinationen und 10 (8%) akustische und visuelle Halluzinationen. Isolierte akustische Halluzinationen traten hier nicht auf (4). In einer Studie von Amar et al. wurden 40 Parkinson-Patienten mit psychotischen Symptomen untersucht. Hiervon hatten 60 Prozent visuelle Halluzinationen (isoliert 22,5%), 45 Prozent akustische Halluzinationen, 45 Prozent milde Halluzinationen, 20 Prozent taktile Halluzinationen, 15 Prozent hatten einen Wahn, und nur ein Patient hatte olfaktorische Halluzinationen. Hier wurde auch untersucht, ob sich die Patienten während der Episoden von den Halluzinationen distanzieren konnten, was nur bei 48 Prozent der visuellen und bei 67 Prozent der milden Halluzinationen der Fall war. Zu beachten ist bei dieser indischen Studie, dass 62,5 Prozent der Patienten mit Anticholinergika behandelt wurden (11).

Unter den wahnhaften Störungen ist ein Verfolgungswahn typisch, bei dem die Patienten um ihr Leben fürchten oder meinen, bestohlen zu werden. Relativ häufig tritt auch ein Eifersuchtswahn auf, der durch Dopaminagonisten verstärkt werden kann (12). Es wird angenommen, dass dieses Othello-Syndrom vor allem bei jüngeren mit Dopaminagonisten behandelten Patienten auftritt (13).

### Risikofaktoren

In mehreren Studien, in denen versucht wurde, Parkinson-Patienten mit psychotischen Symptomen von denjenigen ohne psychotische Symptome zu unterscheiden, zeigten sich relativ konstant Alter, Depression, Dauer und Schwere der Erkrankung, kognitive Störungen und Schlafstörungen als unabhängige (intrinsische) Risikofaktoren (14). Parkinson-Patienten mit Demenz haben ein höheres Risiko, psychotische Symptome zu bekommen, als Patienten ohne Demenz (3, 15). In einigen Studien wurde sogar gezeigt, dass Parkinson-Patienten mit Halluzinationen ein höheres Risiko haben, eine Demenz zu entwickeln (6, 16). Fenelon et al. untersuchten 216 Parkinson-Patienten, davon hatten in den letzten drei Monaten 68 Patienten Halluzinationen. Von diesen wiederum litten 44 Patienten (70%) an einer De-



**Abbildung: Trugbilder (Gesichter) gemalt von einem Parkinsonpatienten**

menz (5). In dieser Studie war die Dauer der Erkrankung, aber nicht das Alter oder das Alter bei Krankheitsbeginn mit dem Auftreten von Halluzinationen assoziiert. In anderen Studien wurde ebenfalls eine Korrelation mit einer längeren Krankheitsdauer gefunden (17, 18). Bei nicht an einer Demenz erkrankten Parkinson-Patienten mit Halluzinationen war in einer Untersuchung von Lee et al. die häufigste Komorbidität eine Depression sowie eine REM-Schlaf-Verhaltensstörung (19). Auch lebhaftere Träume, das Ausagieren von Träumen und Alpträume zeigen eine Korrelation mit dem Auftreten psychotischer Symptome (20).

Die medikamentöse Parkinson-Therapie gilt als wichtigster Auslöser psychotischer Symptome beim IPS. Grundsätzlich können alle Medikamente, die zur Behandlung des Parkinson-Syndroms eingesetzt werden, Psychosen auslösen, wobei es sich hier um einen dosisabhängigen Effekt handelt (14). Auch wenn es keine plazebokontrollierten Studien gibt, die gezielt untersuchten, ob L-Dopa Halluzinationen auslöst, wird davon ausgegangen, dass L-Dopa Psychosen induzieren kann (21). L-Dopa wird unter den Parkinson-Medikamenten die geringste Potenz zugeschrieben, Halluzinationen auszulösen (3). Anticholinergika, die bei Parkinson-Patienten vor allem den Tremor positiv beeinflussen können, haben neben möglichen kognitiven Beeinträchtigungen auch ein erhöhtes Risiko, psychotische Symptome oder ein Delir auszulösen (22). Der Glutamatantagonist Amantadin, der L-Dopa induzierte Dyskinesien positiv beeinflusst (23), hat ebenfalls ein erhöhtes Risiko, Halluzinationen auszulösen.

In einer Studie von Sewada et al. zur Behandlung von L-Dopa-induzierten Dyskinesien mit Amantadin 300 mg/Tag gegen Plazebo hatten 3 von 31 (9,7 Prozent) Patienten unter Amantadin Halluzinationen, aber kein Patient im Plazeboarm (24). Patienten, die mit Dopaminagonisten behandelt werden, haben ein deutlich höheres Risiko, psychotische Symptome zu ent-

**Kasten 1:**

**Halluzinationen als Nebenwirkung bei Studien zu Wirkung und Sicherheit von Dopaminagonisten**

Autor	Studienmedikation	Häufigkeit von Halluzinationen in Prozent (n =)	Studiendauer
Rascol et al., 2000 (27)	Ropinirol	17,3% (31)	5 Jahre
	Levodopa	5,6% (5)	
Schapira et al., 2013 (28)	Pramipexol 15 Monate	5% (13)	15 Monate
	Plazebo 9 Monate (dann 6 Monate Pramipexol)	1% (3)	
Pahwa et al., 2007 (29)	Ropinirol retard	6% (12)	2 Jahre
	Plazebo	1% (2)	
Castro-Caladas et al., 2006 (30)	Piribedil	8,1% (17)	1 Jahr
	Bromocriptin	2,8% (6)	
Le Witt et al., 2013 (31)	Piribedil (keine Kontrolle)	8,9% (35)	4 Jahre
		23,3% (60)	

wickeln, als Patienten, die nur mit L-Dopa behandelt werden (18, 25). Die Potenz der einzelnen Dopaminagonisten, Halluzinationen zu verursachen, ist ungefähr gleich gross (26), aber deutlich höher als unter L-Dopa. *Kasten 1* listet Studien zu Wirksamkeit und Sicherheit von Dopaminagonisten auf, bei denen Halluzinationen als Nebenwirkung erfasst wurden.

**Diagnostik**

Patienten berichten oft nicht spontan von ihren Halluzinationen, weshalb es sich empfiehlt, aktiv nachzufragen. Treten Halluzinationen auf, sind zunächst eine Exsikkose, eine metabolische oder eine endokrinologische Ursache auszuschliessen. Nach einer Infektion, insbesondere einem Harnwegsinfekt oder einer Aspirationspneumonie, muss ebenfalls gesucht werden. Auch sollte sichergestellt werden, dass die Medikamente korrekt eingenommen wurden.

Zur Verlaufskontrolle und zur Dokumentation kann der NMSS (Non-Motor Symptom Assessment Scale for Parkinson's disease) hilfreich sein.

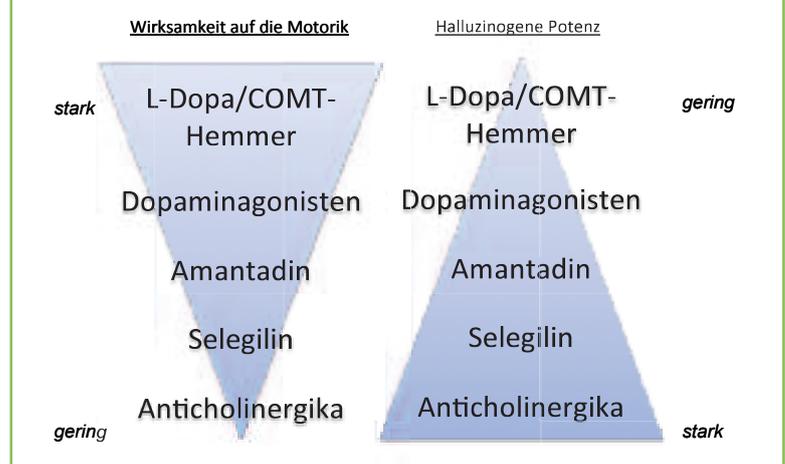
**Therapie der psychotischen Symptome**

Zunächst sollte die Medikation mit der höchsten Potenz, psychotische Symptome zu verursachen, und mit nur geringer Wirksamkeit auf die motorischen Symptome abgesetzt oder reduziert werden (*Kasten 2*). Entwickeln Patienten mit Anticholinergika psychotische Symptome, sind diese abzusetzen. Bei gefährdeten Patienten sollte generell auf Anticholinergika verzichtet werden. Im nächsten Schritt empfiehlt es sich, Amantadin und Selegilin/Rasagilin abzusetzen. Als Nächstes sollten die Dopaminagonisten reduziert, bei Persistenz der Halluzinose ausgeschlichen werden. Zuletzt kann eine Reduktion der L-Dopa-Dosis erfolgen. Eine Verschlechterung der motorischen Symptomatik sollte vermieden werden, da sich hierunter die Gesamtsituation verschlechtern kann. Vor dem Absetzen der Dopaminagonisten, einer deutlichen Reduktion des L-Dopa oder bei stark beeinträchtigenden psychotischen Symptomen, wie zum Beispiel einem Verfolgungswahn, sollte initial antipsychotisch behandelt werden. Das einzige Medikament, für das bis anhin eine gute Wirksamkeit auf Halluzinationen beim IPS nachgewiesen wurde,

ohne dass die motorischen Symptome sich verschlechtern, ist Clozapin (32), welches auch als einziges Antipsychotikum eine Zulassung für die Behandlung der Parkinson-Psychose hat. Es sollte mit 6,25 bis 12,5 mg/Tag begonnen werden, meist genügt eine Dosis von 25 bis 50 mg/Tag. Als Nebenwirkungen sind auch bei niedriger Dosierung Sedierung, Sialorrhö und Benommenheit zu beachten. Die seltene, aber schwerwiegende Agranulozytose tritt bei 0,38 Prozent der Behandelten auf, weshalb regelmässige Blutbildkontrollen gemacht werden müssen (33). Typische Antipsychotika sollten nicht eingesetzt werden. Quetiapin ist ein starker 5-HT<sub>2</sub>-Rezeptorantagonist und nur ein moderater D<sub>2</sub>-Rezeptorantagonist, der die motorischen Symptome des IPS ebenfalls nicht bedeutend verschlechtert (34). Für die Effektivität zur Behandlung der Parkinson-Psychose besteht wegen widersprüchlicher Studienergebnisse derzeit keine ausreichende Evidenz, was möglicherweise methodischen Mängeln der Studien (z.B. geringe Patientenzahl) geschuldet ist (32, 35). Lehnt der Patient Clozapin wegen der häufigen Blutbildkontrollen

**Kasten 2:**

**Wirksamkeit und halluzinogene Potenz von Parkinson-Medikamenten**  
Vereinfachte Beziehung zwischen der Wirksamkeit von Parkinson-Medikamenten auf die motorischen Symptome und der Potenz, psychotische Symptome auszulösen.



ab, kann alternativ Quetiapin (off label) in der üblichen Dosierung von 12,5 mg bis 100 mg verordnet werden. Andere atypische Antipsychotika können derzeit nicht empfohlen werden; so scheint Risperidon zwar die psychotischen Symptome zu verbessern, führt aber zu einer deutlichen Verschlechterung der motorischen Symptome (34). Olanzapin verringert nicht die psychotischen Symptome bei Parkinson-Patienten, kann aber zur Verschlechterung der Motorik führen (32, 34). Der Cholinesterasehemmer Rivastigmin beeinflusst neben kognitiven Einbussen auch Halluzinationen bei Patienten mit Lewy-Body-Demenz positiv (36). Bei der Parkinson-Demenz wird eine ähnliche Pathologie vermutet, weshalb der Einsatz von Rivastigmin bei der Parkinson-Psychose diskutiert wird, ein wissenschaftlicher Beleg für die Effektivität steht jedoch noch aus (37). Pimavanserin ist ein inverser Agonist am 5-HT<sub>2A</sub>-Rezeptor, ohne dopaminerge, adrenerge, histaminerge oder muskarinerge Affinität. In einer Phase-3-Studie von Cummings et al. reduzierte Pimavanserin die psychotischen Symptome bei Parkinson-Patienten signifikant, ohne die motorischen Symptome zu verschlechtern. In dieser Studie über sechs Wochen traten keine schwerwiegenden Nebenwirkungen auf, sodass Pimavanserin eine Option zur medikamentösen Behandlung der Parkinson-Psychose werden könnte (38).

*Korrespondenzadresse:*

*Dr. Jiri Koschel  
Parkinson-Klinik Wolfach  
Neurologisches Akutkrankenhaus  
Kreuzbergstrasse 12-16  
D-77709 Wolfach  
E-Mail: j.koschel@parkinson-klinik.de*

Literatur:

1. Kempster PA, O'Sullivan SS, Holton JL, et al.: Relationships between age and late progression of Parkinson's disease: a clinic-pathological study. *Brain* 2010; 133: 1755–1762.
2. 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: 36–42.
3. Ecker D, Unrath A, Kassubek J, Sabolek M.: Dopamine Agonists and their risk to induce psychotic episodes in Parkinson's disease: a case-control study. *BMC Neurol* 2009 Jun 10; 9: 23.
4. Inzelberg R, Kipervasser S, Korczyn AD.: Auditory Hallucinations in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998; 64: 533–535.
5. Fénelon G, Mahieux F, Huon R, Ziegler M.: Hallucinations in Parkinson's disease: prevalence, phenomenology and risk factors. *Brain* 2000 Apr; 123(Pt 4): 733–45.
6. Forsaa EB, Larsen JP, Aarsland D, Alves G.: A 12-Year Population-Based Study of Psychosis in Parkinson Disease. *Arch Neurol/Vol* 67 (No. 8), Aug 2010.
7. Willis AW, Schootman M, Kung N, Racette BA.: Epidemiology and Neuropsychiatric Manifestations of Young Onset Parkinson's Disease in the United States. *Parkinsonism Relat Disord* 2013 February; 19(2): 202–206.
8. McLaughlin NC, Piryatinsky I et al.: Neuropsychiatric symptoms in an inpatient Parkinson's disease sample. *Parkinsons Dis* 2014; 2014: 420240.
9. Grossmann J, Pirkner W.: Klinik und Therapie der Parkinson-Psychose. *J Neurol Neurochir Psychiatr* 2004; 5 (2): 42–8.
10. Barnes J, David AS.: Visual hallucinations in Parkinson's disease: a review and phenomenological survey. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001 Jun; 70(6): 727–33.
11. Amar BR, Yadav R et al.: A clinical profile of patients with Parkinson's disease and psychosis. *Ann Indian Acad Neurol* 2014 Apr; 17(2): 187–92.
12. Poletti M, Perugi G et al.: Dopamine agonists and delusional jealousy in Parkinson's disease: a cross-sectional prevalence study. *Mov Disord* 2012 Nov; 27(13): 1679–82.
13. Georgiev D, Danielli A et al.: Othello syndrome in patients with Parkinson's disease. *Psychiatr Danub* 2010 Mar; 22(1): 94–8.
14. Poewe W.: Psychosis in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2003 Sep; 18 Suppl 6: S80–7.
15. Hobson P, Mera J.: Risk and incidence of dementia in a cohort of older subjects with Parkinson's disease in the united Kingdom. *Mov Disord* 2004; 19: 1043–9.

16. Gelvin JE, Pollack J, Morris JC.: Clinical phenotype of Parkinson disease dementia. *Neurology* 2006; 67: 1605–11.
17. Graham JM, Grünewald RA, Sagar HJ.: Hallucinos in idiopathic Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1997 Oct; 63(4): 434–40.
18. Barclay CL, Hildebrand K, Gray P, et al.: Risk factor for the development of psychosis in Parkinson's disease (abstract). *Mov Disord* 1997; 12(Suppl 1): 108.
19. Lee AH, Weintraub D.: Psychosis in Parkinson's disease without dementia: Common and comorbid with other non-motor symptoms. *Mov Disord* 2012 June; 27(7): 858–863.
20. Goetz CG, Ouyang B, Negron A, Stebbins GT.: Hallucinations and sleep disorders in PD: ten-year prospective longitudinal study. *Neurology* 2010 Nov 16; 75(20): 1773–9.
21. Fénelon G, Alves G.: Epidemiology of psychosis in Parkinson's disease. *J Neurol Sci* 2010 Feb 15; 289(1–2): 12–7.
22. Sawada H, Oeda T et al.: Trigger medications and patient-related risk factors for Parkinson disease psychosis requiring anti-psychotic drugs: a retrospective cohort study. *BMC Neurol* 2013 Oct 12; 13: 145.
23. Ory-Magne F, Corvol JC et al.: Withdrawing amantadine in dyskinetic patients with Parkinson disease: the AMANDYSK trial. *Neurology* 2014 Jan 28; 82(4): 300–7.
24. Sawada H, Oeda T et al.: Amantadine for dyskinesias in Parkinson's disease: a randomized controlled trial. *PLoS One* 2010 Dec 31; 5(12): e15298.

**Merksätze:**

- **Psychotische Symptome treten bei 40 bis 60 Prozent der medikamentös behandelten Parkinson-Patienten auf.**
- **Psychotische Symptome belasten die betreuenden Angehörigen stark und führen häufig zu Krankenhausaufenthalten.**
- **Psychotische Symptome werden von den Patienten häufig nicht spontan berichtet, da sich die Patienten häufig dafür schämen und anfangs meist nur eine geringe emotionale Betroffenheit besteht.**
- **Unter den milden Halluzinationen sind Präsenz-Halluzinationen am häufigsten, gefolgt von Passage-Halluzinationen.**
- **Geformte visuelle Halluzinationen beinhalten in der Regel Personen (meist Angehörige) oder Tiere.**
- **Stärkste Risikofaktoren sind neben der Behandlung mit Parkinson-Medikamenten Demenz, Dauer der Erkrankung, Depression und Schlafstörungen.**
- **Bei Auftreten psychotischer Symptome muss eine organische Ursache (v.a. eine Exsikkose und ein Infekt) ausgeschlossen werden.**
- **Therapeutisch müssen zuerst Anticholinergika, dann MAO-B-Hemmer (Selegilin), nachfolgend Amantadin ausgeschlichen, danach die Dopaminagonisten und schliesslich L-Dopa reduziert werden. Eine motorische Verschlechterung gilt es zu vermeiden.**
- **Bei paranoider Symptomatik oder stark beeinträchtigenden psychotischen Symptomen sollte sofort eine antipsychotische Therapie eingeleitet werden.**
- **Antipsychotisch sollte mit Clozapin therapiert werden, wenn dieses von den Patienten nicht toleriert oder abgelehnt wird, kann Quetiapin (off label) eingesetzt werden.**

25. Morgante L, Colosimo C et al.: Psychosis associated to Parkinson's disease in the early stages: relevance of cognitive decline and depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2012 Jan; 83(1): 76–82.
26. Kulisevsky J, Pagonabarraga J.: Tolerability and safety of ropinirole versus other dopamine agonists and levodopa in the treatment of Parkinson's disease: meta-analysis of randomized controlled trials. *Drug Saf* 2010 Feb 1; 33(2): 147–61.
27. Rascol O, Brooks DJ 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. 056 Study Group. *N Engl J Med* 2000 May 18; 342(20): 1484–91.
28. Schapira AH, McDermott MP et al.: Pramipexole in patients with early Parkinson's disease (PROUD): a randomised delayed-start trial. *Lancet Neurol* 2013 Aug; 12(8): 747–55.
29. Pahwa R, Stacy MA et al.: Ropinirole 24-hour prolonged release: randomized, controlled study in advanced Parkinson disease. *Neurology* 2007 Apr 3; 68(14): 1108–15.
30. Castro-Caldas A, Delwaide P, Jost W et al.: The Parkinson-Control study: a 1-year randomized, double-blind trial comparing piribedil (150 mg/day) with bromocriptine (25 mg/day) in early combination with levodopa in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2006 Apr; 21(4): 500–9.
31. LeWitt PA, Boroojerdi B et al.: Rotigotine transdermal system for long-term treatment of patients with advanced Parkinson's disease: results of two open-label extension studies, CLEOPATRA-PD and PREFER. *J Neural Transm* 2013 Jul; 120(7): 1069–81.
32. Seppi K, Weintraub D et al.: The Movement Disorder Society Evidence-Based Medicine Review Update: Treatments for the non-motor symptoms of Parkinson's disease. *Mov Disord* 2011 Oct; 26 Suppl 3: S42–80.
33. Honigfeld G, Arellano F 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.
34. Laura B, Zahodne and Hubert H. Fernandez. A Review of the Pathophysiology and Treatment of Psychosis in Parkinson's Disease. *Drugs Aging* 2008; 25(8): 665–682.
35. Shotbolt P, Samuel M, David A.: Quetiapine in the treatment of psychosis in Parkinson's disease. *Ther Adv Neurol Disord* 2010 Nov; 3(6): 339–50.
36. Ian McKeith, Teodoro Del Ser et al.: Efficacy of rivastigmine in dementia with Lewy bodies: a randomised, double-blind, placebo-controlled international study. *The Lancet*, Volume 356, Issue 9247, Pages 2031–2036, 16 December 2000.
37. Pirker W, Fischer P.: Cholinesterase-Hemmer in der Therapie der Parkinson-Demenz und der Demenz mit Lewy-Körperchen. *J Neurol Neurochir Psychiatr* 2003; 4 (3): 6–10.
38. Cummings J, Isaacson S et al.: Pimavanserin for patients with Parkinson's disease psychosis: a randomised, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2014 Feb 8; 383(9916): 533–40.