

Psykose ved Parkinsons sykdom

Sammendrag

Bakgrunn. Psykose er hyppig ved Parkinsons sykdom, og opptrer med økende frekvens utover i sykdomsforløpet. Utredning og behandling vil ofte være komplisert og involvere flere sykehusspesialiteter i tillegg til fastlegen. Vi beskriver forekomst, utforming, årsaker og behandling av psykose ved Parkinsons sykdom.

Materiale og metode. Artikkelen bygger på et litteratursøk i PubMed etter kontrollerte medikamentelle behandlingsstudier samt på et skjønsmessig utvalg artikler basert på artikkelforfatternes kliniske og forskningsmessige erfaring.

Resultater. Ved nyoppdaget Parkinsons sykdom har om lag 1 % av pasientene psykotiske symptomer. I senere stadier med tillegg av demens opptrer slike symptomer hos om lag halvparten av pasientene. En falsk følelse av nærvær, synsillusjoner og synshallusinasjoner er vanligst, men vrangforestillinger og hallusinasjoner for andre sansemodaliteter forekommer. Det finnes ulike forklaringsmodeller for bakenforliggende patologiske forhold og årsaksmekanismer. Fornyet legevurdering anbefales når symptomer på psykose oppstår. Klozapin er fortsatt det eneste antipsykotikum med dokumentert effekt mot psykose ved Parkinsons sykdom.

Fortolkning. Forekomst av psykotiske symptomer ved ulike stadier av Parkinsons sykdom er grundig dokumentert. Ikke-medikamentelle behandlingstiltak er ofte effektive, men tilstrekkelig dokumentasjon mangler. Medikamentell behandling med klozapin har vist effekt mot psykose ved denne sykdommen, men det er behov for nye legemidler som er enklere å administrere.

Arvid Rongve

arvid.rongve@helse-fonna.no
Seksjon for alderspsykiatri og Seksjon for forskning
Klinikk for psykisk helsevern
Haugesund sykehus

Eirik Auning

Alderspsykiatrisk avdeling
Akershus universitetssykehus

Uwe Ehrt

Alderspsykiatrisk avdeling

Dag Årslund

Psykiatrisk klinikk
Stavanger universitetssjukehus

Ved Parkinsons sykdom medfører ulike nevropsykiatriske symptomer en betydelig belastning i tillegg til de klassiske motoriske symptomer (1). Psykose, her definert som tilstedeværelse av psykotiske symptomer, opptrer med økende frekvens utover i sykdomsforløpet. I denne oversiktsartikkelen gjennomgår vi forekomst, klinisk presentasjon, årsaksforhold og behandling av psykose hos pasienter med slik sykdom.

Materiale og metode

Vi har utført søk i PubMed med søkeordene «Parkinson's disease» + «psychosis» + «treatment.» Søket ble gjennomført fra 16.3. til 11.5. 2011, ble begrenset til studier på engelsk som er klassifisert som «Clinical Trial,» «Randomized Controlled Trial,» eller «Controlled Clinical Trial» og ga 111 treff. Av disse var åtte studier kontrollerte medikamentelle behandlingsstudier. I tillegg ble nyere oversiktsartikler gjennomgått og ytterligere fem studier ble identifisert. Totalt ble dermed 13 studier inkludert (e-tab 1) (2–14). Søk, utvalg og utdrag ble foretatt av en av forfatterne (AR). Øvrige deler av oversiktsartikkelen baserer seg på forfatterens kliniske og forskningsmessige erfaring i feltet og skjønsmessige utvalg av artikler som omhandler forekomst, utforming, screening, diagnostisering og årsaksforhold ved psykose ved Parkinsons sykdom.

Epidemiologi

Tall fra Parkinson-studien på Vestlandet, en klinisk kohortstudie som inkluderte nydiagnostiserte og ubehandlede pasienter, viser at 1,3 % av dem har klinisk relevante psykotiske symptomer allerede på dette stadiet av sykdommen (15). Hos disse kan derfor tilstanden være vanskelig å skille fra demens med lewylegemer dersom de i tillegg har

kognitiv svikt. Hyppigst opptredende var synshallusinasjoner hos 0,6 %. Hos dem som bruker medikamenter mot Parkinsons sykdom rapporteres synshallusinasjoner hos opptil 38 % (16). Hørselshallusinasjoner rapporteres hos 0–22 % (16), lukthallusinasjoner hos 1 % (17) og taktile hallusinasjoner rapporteres enda sjeldnere.

Vrangforestillinger er svært sjeldent hos nydiagnostiserte og ubehandlede pasienter (15), men andelen øker til 5 % i den generelle parkinsonpopulasjonen (18), og 52 % har klinisk signifikante vrangforestillinger ved langt kommet sykdom med demens (19). Mindre alvorlige psykotiske symptomer som passasje, synsillusjoner og falsk følelse av tilstedeværelse forekommer hos 17–72 % av pasientene (16). Forsaa og medarbeidere viste nylig i en 12-års populasjonsbasert oppfølgingsstudie fra Rogaland at forekomsten av psykose, definert som både hallusinasjoner og vrangforestillinger, økte betydelig i takt med sykdomsutviklingen (20). Ved inklusjon i studien hadde deltakerne hatt sykdommen i 8,6 år og 18 % hadde da psykose. Etter fire års oppfølging hadde 36 % psykose, etter åtte år 46 % og etter 12 år hadde 48 % psykose. Til sammen 60 % av de 230 deltakerne i studien utviklet psykose i løpet av de 12 årene studien varte.

Kliniske konsekvenser

Flere prospektive undersøkelser har vist at pasienter med psykotiske symptomer har et mer alvorlig sykdomsforløp. Det er vist raskere utvikling av kognitiv svikt (21), økt belastning for pårørende (22), vekttap (23), raskere sykehjemsinnleggelse (24) og høyere mortalitet (25). Psykose er derfor en indikator for dårlig prognose ved Parkinsons sykdom.

Diagnose

Det er blitt foreslått egne diagnostiske kriterier for psykose ved Parkinsons sykdom (26). Kriteriene krever tilstedeværelse av minst ett av symptomene: illusjoner, feilaktig oppfattelse av tilstedeværelse, hallusinasjoner eller vrangforestillinger (ramme 1). For å komplettere anamneseopptaket kan ulike spørreskjemaer benyttes. Et eksempel er nevropsykiatrisk inventarium (NPI) som kartlegger hallusinasjoner og vrangforestillinger, i tillegg til en rekke andre psykiatriske symptomer (27).

Psykotiske fenomener ved Parkinsons sykdom

Synsillusjoner, feiltolkninger av synsinntrykk fra omgivelsene, forekommer i våken

Ramme 1

Diagnosekriterier for psykose ved Parkinsons sykdom (26)

Karakteristiske symptomer, minst ett av følgende:

- Illusjoner
- Falsk følelse av nærvær
- Hallusinasjoner
- Vrangforestillinger

Primærdiagnose

- Parkinsons sykdom

Kronologi

- Psykosesymptomer oppstår etter debut av Parkinsons sykdom

Varighet

- Psykosesymptomer er tilbakevendende eller sammenhengende til stede i en måned

Eksklusjon av andre årsaker

- Psykosesymptomene kan ikke forklares bedre på grunnlag av andre årsaker til parkinsonisme som demens med lewylegemer, psykisk lidelse eller delirium

Spesifiser

- Med eller uten innsikt
- Med eller uten demens
- Med eller uten behandling

det i realiteten er en lampe, et møbel eller en annen gjenstand som er feiloppfattet. Synshallusinasjoner er oftest mennesker eller dyr de kjenner eller har kjent fra tidligere, som for eksempel avdøde slektninger eller kjæledyr. Pasienten kan i noen tilfeller samtale med og forholde seg til disse ved for eksempel å sette frem kaffe og mat. Synshallusinasjonene er sjelden skremmende. Pasientene har ofte innsikt, men innsikten kan forsvinne eller fluktuere ved økende grad av kognitiv svikt. Ved falsk følelse av nærvær har pasienten en sterk følelse av at en annen person er til stede i rommet eller at en person befinner seg i et annet rom i huset. Passasjehallusinasjoner er et karakteristisk psykosesymptom ved Parkinsons sykdom, og inngår i begrepet hallusinasjoner i diagnosekriteriene for psykose (26). Pasienten har en opplevelse av at noe, i form av lysglimt eller bilder av mennesker eller dyr, fyker eller glir forbi lateralt i synsfeltet.

Vrangforestillingene kan omhandle tyveri, forfølgelse, sjalusi eller grenseoverskridelser (26).

Årsaker

Årsakene til psykose ved denne sykdommen er ikke endelig klarlagt, men involverer et komplekst samspill mellom flere nevrodegenerative endringer og medikamenter (fig 1). Vi vil i det følgende fremheve de mest kjente av disse.

Før man tok i bruk dopaminerge preparater ved Parkinsons sykdom ble psykose rapportert sjeldnere. Alle dopaminerge medikamenter kan utløse psykose hos pasienter med denne sykdommen, dopaminagonister i

større grad enn levodopa (28). Type medikament og grad av kognitiv svikt innvirker på hvem som rammes og når det skjer. Det er bl.a. vist at de med mer utbredte kortikale lewylegemer raskere utvikler psykotiske symptomer og demens (29). Andre ser ut til å være beskyttet, og forhold som alder, genetisk belastning og distribusjon av patologiske endringer i hjernen kan spille en rolle for hvem som rammes.

Funn fra funksjonelle nevrologiske studier viser at synshallusinasjoner er relatert til både økt og redusert aktivitet i synsassocia-sjons-cortex (30, 31) og økt aktivitet i frontal-cortex (30). Slike funn kan være med på å forklare hvorfor forekomsten av psykotiske symptomer øker utover i sykdomsforløpet.

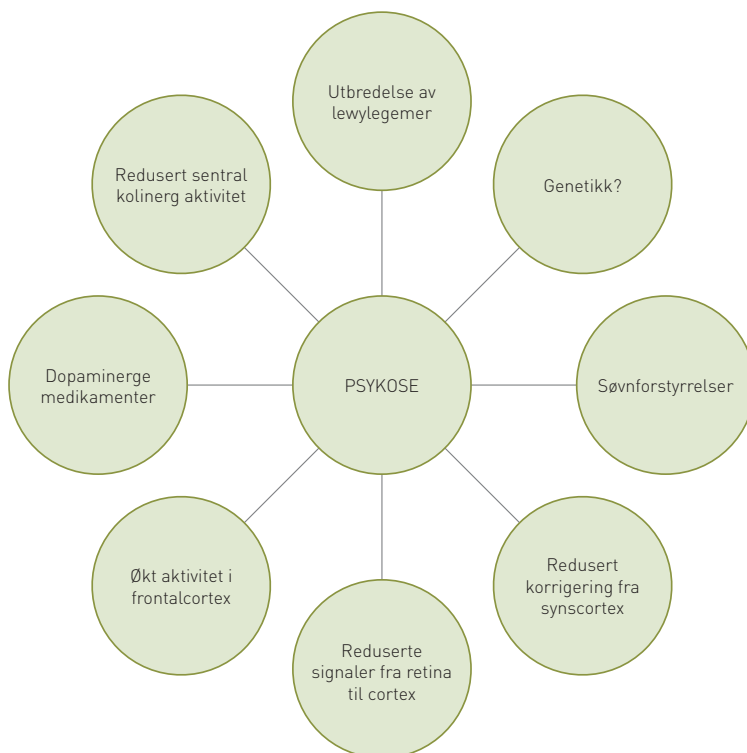
Det er foreslått ulike mekanismer for sammenhengen mellom dopaminerge medikamenter og psykose: Dopaminerg understimulering, såkalt «off»- fase, defineres som en periode med økte parkinsonistiske symptomer når effekten av en gitt dose av dopaminerge preparater avtar. Dette kan føre til redusert hemming i perifere deler av synsfeltet og dermed øke muligheten for synsillusjoner og synshallusinasjoner. Det motsatte fenomenet, dopaminerg overstimulering eller «on»-fase, kan utløse psykotiske symptomer på samme måte som ved at dopaminreseptorer i den mesolimbiske bane blir overstimulert. Langvarig dopaminerg understimulering kan gi oversensitive dopaminreseptorer, slik at selv små mengder dopamin kan utløse psykose. Toksisk effekt av langvarig bruk av dopaminerge preparater er også foreslått som årsaksmekanisme (32).

Meppelink og medarbeidere har med funksjonell magnetisk resonanstomografi undersøkt hvorvidt redusert stimulering til kortikale områder genererer økt egenaktivitet i form av falske synsinntrykk. Disse undersøkelsene påviser forskjellig kortikal aktivisering hos pasienter med og uten synshallusinasjoner (33). Under forhold med reduserte ytre stimuli vil de fleste av oss sammenlikne det vi antar vi ser med tidligere erfaringer. Erfaringene hentes frem fra fremre deler av hjernen, for så å bli sjekket opp mot de reelle synsinntrykkene for eventuell korrigering. Hos pasienter med synshallusinasjoner fungerer denne korrigeringen fra synscortex dårligere, og bildet hjernen selv dannet basert på tidligere erfaringer blir stående ukorrigert (33). Andre forklaringsmodeller inkluderer opptreden av søvn med raske øyebevegelser (rapid eye movement (REM)) under våkenhet eller kortvarige søvnanfall (34, 35), svekket oppmerksomhetsfokus kombinert med dårlig sensorisk aktivisering (36) og redusert sentral kolinerg aktivitet (37).

Behandling

Basert på norske og internasjonale retningslinjer anbefaler vi at man først gjennomfører en bred somatisk utredning og behandler eventuelle psykoseutløsende tilstander (38, 39). Deretter anbefaler vi at man først for-

tilstand og som regel i situasjoner med lite ytre eller indre aktivisering (26). Pasientene opplever at de ser mennesker eller dyr, mens



Figur 1 Ulike forklaringsmodeller for psykose ved Parkinsons sykdom

søker ikke-medikamentelle tiltak som psykoedukasjon, økt ekstern aktivering og mestingsstrategier (ramme 2) (40). Basert på klinisk erfaring anbefaler vi at man i neste omgang trapper ned og seponerer antiparkinsonmedikasjonen: Først dopaminagonister, så antikolinerge legemidler, deretter amantadin, selegelin og så COMT-hemmere. Pasienten blir stående igjen på lavest mulig dose av et levodopamedikament som gir tilfredsstillende effekt på de motoriske symptomene og minst mulig plagsomme psykiske symptomer (41).

Dersom pasienten likevel har forstyrrende psykiske symptomer som krever behandling, er det aktuelt å behandle med antipsykotiske legemidler. Tidlig behandling kan gi bedret prognose på lang sikt (42). Klozapin tilhører gruppen av såkalte atypiske antipsykotiske legemidler, er mer selektiv for dopaminreseptorer i den mesolimbiske bane, har lavere affinitet for dopaminreseptorer i striatum og sterkere serotonerg effekt enn andre antipsykotika (43). Klozapin er det eneste antipsykotikum som i flere randomiserte og placebokontrollerte studier har vist effekt mot psykose ved Parkinsons sykdom (e-tab 1) og anbefales brukt på denne indikasjonen i norske retningslinjer for behandling (38). Behandling med klozapin er imidlertid krevende fordi spesielle forholdsregler må tas da 0,5 % av pasientene under behandlingen utvikler potensielt livstruende agranulocytose. Preparatet kan kun utskrives av psykiater og behandling følger egen prosedyre der bl.a. ukentlige målinger av hvite blodceller inngår de første 18 ukene. Behandlingen kan med fordel organiseres i egne klinikker med tett samarbeid mellom nevrolog, alderspsykiater og fastlege. Vanlig startdose er 6,25–12,5 mg om kvelden, og preparatet kan gis annenhver dag. Dosen kan ved behov økes gradvis en gang per uke med 12,5 mg til 50 mg eller mer. Klozapin har i tillegg vist gunstig effekt mot tremor (44). Effekten mot psykose er ofte raskt innsettende i løpet av få dager, og 50 (81 %) av 62 pasienter rapporterte effekt av behandlingen i form av reduserte eller eliminerte symptomer (45).

Quetiapin har liknende farmakologisk profil som klozapin, og tidlige åpne og ukontrollerte forsøk viste effekt mot psykiske symptomer ved Parkinsons sykdom. Flere randomiserte og placebokontrollerte studier ble derfor gjennomført. To små enkeltblinde sammenliknende studier mellom quetiapin og klozapin viste tilnærmet lik effekt av begge preparater mot psykiske symptomer (3, 11), men ved senere større randomiserte og placebokontrollerte studier har man ikke kunnet vise effekt av quetiapin i doser opptil 200 mg daglig (4–6). Til tross for manglende kunnskapsgrunnlag vil mange klinikere først forsøke behandling med quetiapin da dette er enklere å administrere uten ukentlig måling av hvite blodceller. Olanzapin og risperidon anbefales ikke ifølge nasjonale og internasjonale retningslinjer til denne gruppen på

grunn av forverring av motoriske parkinsonsymptomer (38, 39). Andre nyere antipsykotiske legemidler som aripiprazol, sertindol og ziprasidon er ikke tilstrekkelig undersøkt i kontrollerte studier mot psykose ved denne sykdommen.

Ved bruk av antipsykotika anbefaler vi kontroll med EKG for å måle korrigeret QT-tid, og måling av blodsukkerkonsentrasjon, kolesterolnivå og vekt/BMI. Ved behandling av pasienter med antipsykotiske legemidler må ekstrapyramidale bivirkninger, sedasjon, redusert kognitiv funksjon og nevroleptikahypersensitivitet vies spesiell oppmerksomhet.

Hos pasienter med Parkinsons sykdom og demens blir det i nasjonale retningslinjer anbefalt å forsøke behandling med rivastigmin, som er en acetylkolinesterasehemmer. Rivastigmin ser ut til å ha best effekt mot kognitive symptomer hos pasienter med samtidig psykose (46, 47). Rivastigmin kan gi gastrointestinale bivirkninger og kan hos enkelte forverre tremor. Eventuelt kan plasterformulering, som gir mer stabil serumkonsentrasjon, forsøkes hvis bivirkninger vanskeliggjør opptrapping av kapsler til effektiv dose (6–12 mg/d). Foreløpig er det ikke gjennomført studier designet for å undersøke effekten av acetylkolinesterasehemmere mot psykose ved Parkinsons sykdom og demens.

Dersom pasienten er dement, gjelder særlige forsiktighetsregler ved forskrivning av antipsykotisk medikasjon, som i denne gruppen har vist å øke risiko for hjerneslag og infeksjoner med til dels dødelig utgang (48). Grovt sett øker bruk av slike medikamenter risikoen for slag fra 1 % til 3 % årlig (49). Når man heller ikke har gode data på effekt ved samtidig demens, må man være tilbakeholden med forskrivning, og gi god informasjon til pasient og pårørende om risikoen.

Memantin er en spenningsavhengig, ikke-konkurrerende NMDA-reseptorantagonist (50), har i enkeltstudier vist effekt mot redusert kognisjon og hallusinasjoner hos pasienter med demens ved Parkinsons sykdom (51, 52), og hadde etter 24 uker signifikant effekt på global klinisk status og nevropsykiatriske symptomer som hallusinasjoner og vrangforestillinger hos pasienter med lewylegemedemans (53). Nylig ble det rapportert lovende resultater med pimavanserin, som virker på serotoninsystemet, som en selektiv 5-HT(2A) invers agonist (8).

Konklusjon

EGNE KRITEIER FOR PSYKOSE VED PARKINSONS SYKDOM ER FORESLÅTT SOM INKLUDERER ILLUSJONER, FALSKE FØLELSE AV TILSTEDEVÆRELSE, HALLUSINASJONER OG VRANGFORESTILLINGER. ÅRSAKENE TIL PSYKOSEN ER KOMPLEKSE OG INVOLVERER ALDER, GENETIKK, UTBREDELSE AV PATOLOGISKE FORSTYRELSER I HJERNEN, GRAD AV KOGNITIV SVIKT OG DEMENS OG BRUK AV MEDIKAMENTER. KLINISK ERFARING TILSIER AT IKKE-MEDIKAMENTELLE TILTAK HAR EFFEKT, MEN SYSTEMATISKE STUDIER PÅ DETTE VIKTIGE FELTET MANGLER, TIL TROSS FOR ØKENDE KUNN-

Ramme 2

Ikke-medikamentelle tiltak mot psykose ved Parkinsons sykdom

- Psykoedukasjon (40)
- Pasient og pårørende undervises i hvilke psykiske symptomer det er vanlig å oppleve, grunnlaget for disse og alternative behandlingsstrategier

Øke ytre aktivering

- Bedret belysning
- Nattdags
- Radio eller TV
- Omsorgsgiver til stede
- Innleggelse i institusjon

Visuelle teknikker

- Fokusere blikket i annen retning
- Fokusere blikket på annet objekt
- Fokusere mer nøyaktig på objektet
- Forsøke å nærme seg eller berøre hallusinasjonene

Kognitive teknikker

- Pasienten overbeviser seg selv om at fenomenet er uvirkelig
- Pasienten venter at hallusinasjonene skal forsvinne

Interaktive teknikker

- Pasienten samtaler med ektefelle eller omsorgsgiver for å få bekreftet at fenomenet er uvirkelig

skapsgrunnlag for kognitiv adferdsterapi mot psykose ved andre alvorlige sinnslidelser. Klozapin er fortsatt det eneste middel med forskningsbasert effekt mot psykose ved Parkinsons sykdom, men bruken er komplisert. Quetiapin oppfyller ikke kravene til kunnskapsbasert medisin på bakgrunn av foreliggende studier (e-tab 1), men er på klinisk grunnlag fortsatt anbefalt mot psykose ved slik sykdom i både norske og internasjonale retningslinjer. Hos pasienter med demens er rivastigmin spesielt effektivt mot kognitive symptomer hos dem med samtidig psykose, men preparatet er ikke spesifikt undersøkt med hensyn til effekt mot synshallusinasjoner og vrangforestillinger. Det samme gjelder memantin, der effekten mot psykose ved Parkinsons sykdom er uavklart. Det er et klart behov for mer forskning på behandling av psykose ved denne sykdommen.

e-tab 1 finnes kun i Tidsskriftets nettgave.

Arvid Rongve (f.1969)

er spesialist i psykiatri med fordypningsområde alderspsykiatri. Han arbeider som seksjonsoverlege og postdoktorforsker med spesiell interesse for demens.

Ingen oppgitte interessekonflikter.

>>>

Eirik Auning (f. 1971)

er spesialist i psykiatri med fordypningsområde alderspsykiatri. Han er overlege ved Alderspsykiatrisk avdeling, Akershus universitetssykehus, og ph.d.-kandidat ved Universitetet i Oslo (med et primærfokus på forstadier til demens).

Ingen oppgitte interessekonflikter.

Uwe Ehrh (f. 1969)

er utdannet psykiater og psykoterapeut fra Tyskland og har jobbet som overlege ved Alderspsykiatrisk avdeling ved Stavanger universitetssykehus siden 2002. Han disputerte i 2010 om «Depresjon ved Parkinsons sykdom». For tiden jobber han som sjeflege på en større alderspsykiatrisk avdeling i Bernburg/Tyskland.

Ingen oppgitte interessekonflikter.

Dag Aarsland (f. 1959)

er dr.med. og spesialist i psykiatri. Han er forskningsleder og seksjonsoverlege ved Regionalt kompetansesenter for eldremedisin og samhandling (SESAM), Stavanger universitetssykehus, og professor i demensforskning ved Centrum för Alzheimerforskning, Karolinska Institutet. I tillegg er han tilknyttet Universitetet i Oslo og Akershus universitetssykehus.

Oppgitte interessekonflikter: Forfatteren er rådgiver for DiaGenic, Novartis og Lundbeck. Han har mottatt økonomisk støtte fra Merck Serono og Lundbeck.

Litteratur

1. Aarsland D, Pedersen KF, Ehrh U et al. Neuropsykiatriske og kognitive symptomer ved Parkinsons sykdom. Tidsskr Nor Lægeforen 2008; 128: 2072–6.
2. Rabey JM, Prokhorov T, Miniowitz A et al. Effect of quetiapine in psychotic Parkinson's disease patients: a double-blind labeled study of 3 months' duration. Mov Disord 2007; 22: 313–8.
3. Merims D, Balas M, Peretz C et al. Rater-blinded, prospective comparison: quetiapine versus clozapine for Parkinson's disease psychosis. Clin Neuropharmacol 2006; 29: 331–7.
4. Kurlan R, Cummings J, Raman R et al. Quetiapine for agitation or psychosis in patients with dementia and parkinsonism. Neurology 2007; 68: 1356–63.
5. Ondo WG, Tintner R, Young 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: 958–63.
6. Sholtbalt P, Samuel M, Fox C et al. A randomized controlled trial of quetiapine for psychosis in Parkinson's disease. Neuropsychiatr Dis Treat 2009; 5: 327–32.
7. Fernandez HH, Okun MS, Rodriguez RL et al. Quetiapine improves visual hallucinations in Parkinson disease but not through normalization of sleep architecture: results from a double-blind clinical-polysomnography study. Int J Neurosci 2009; 119: 2196–205.
8. Meltzer HY, Mills R, Revell S et al. Pimavanserin, a serotonin(2A) receptor inverse agonist, for the treatment of parkinson's disease psychosis. Neuropsychopharmacology 2010; 35: 881–92.
9. Low-dose clozapine for the treatment of drug-induced psychosis in Parkinson's disease. N Engl J Med 1999; 340: 757–63.
10. Pollak P, Tison F, Rascol O et al. Clozapine in drug induced psychosis in Parkinson's disease: a randomised, placebo controlled study with open follow up. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2004; 75: 689–95.
11. Morgante L, Epifanio A, Spina E et al. Quetiapine versus clozapine: a preliminary report of comparative effects on dopaminergic psychosis in patients

- with Parkinson's disease. Neurol Sci 2002; 23 (suppl 2): S89–90.
12. 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.
13. Ondo WG, Levy JK, Vuong KD et al. Olanzapine treatment for dopaminergic-induced hallucinations. Mov Disord 2002; 17: 1031–5.
14. 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.
15. Aarsland D, Brønnick K, Alves G et al. The spectrum of neuropsychiatric symptoms in patients with early untreated Parkinson's disease. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2009; 80: 928–30.
16. Fénelon G, Alves G. Epidemiology of psychosis in Parkinson's disease. J Neurol Sci 2010; 289: 12–7.
17. Holroyd S, Currie L, Wooten GF. Prospective study of hallucinations and delusions in Parkinson's disease. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2001; 70: 734–8.
18. Aarsland D, Larsen JP, Cummins JL et al. Prevalence and clinical correlates of psychotic symptoms in Parkinson disease: a community-based study. Arch Neurol 1999; 56: 595–601.
19. Aarsland D, Brønnick K, Ehrh 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.
20. Forsaa EB, Larsen JP, Wentzel-Larsen T et al. A 12-year population-based study of psychosis in Parkinson disease. Arch Neurol 2010; 67: 996–1001.
21. Aarsland D, Andersen K, Larsen JP et al. The rate of cognitive decline in Parkinson disease. Arch Neurol 2004; 61: 1906–11.
22. Aarsland D, Larsen JP, Karlsen K et al. Mental symptoms in Parkinson's disease are important contributors to caregiver distress. Int J Geriatr Psychiatry 1999; 14: 866–74.
23. Uc EY, Struck LK, Rodnitzky RL et al. Predictors of weight loss in Parkinson's disease. Mov Disord 2006; 21: 930–6.
24. Aarsland D, Larsen JP, Tandberg E et al. Predictors of nursing home placement in Parkinson's disease: a population-based, prospective study. J Am Geriatr Soc 2000; 48: 938–42.
25. Goetz CG, Stebbins GT. Mortality and hallucinations in nursing home patients with advanced Parkinson's disease. Neurology 1995; 45: 669–71.
26. Ravina B, Marder K, Fernandez HH et al. Diagnostic criteria for psychosis in Parkinson's disease: report of an NINDS, NIMH work group. Mov Disord 2007; 22: 1061–8.
27. Cummings JL. The Neuropsychiatric Inventory: assessing psychopathology in dementia patients. Neurology 1997; 48 (suppl 6): S10–6.
28. Baker WL, Silver D, White CM et al. Dopamine agonists in the treatment of early Parkinson's disease: a meta-analysis. Parkinsonism Relat Disord 2009; 15: 287–94.
29. Halliday G, Hely M, Reid W et al. The progression of pathology in longitudinally followed patients with Parkinson's disease. Acta Neuropathol 2008; 115: 409–15.
30. Kataoka H, Furiya Y, Morikawa M et al. Increased temporal blood flow associated with visual hallucinations in Parkinson's disease with dementia. Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society 2008; 23: 464–5.
31. Boecker H, Ceballos-Baumann AO, Volk D et al. Metabolic alterations in patients with Parkinson disease and visual hallucinations. Arch Neurol 2007; 64: 984–8.
32. Rascol O, Payoux P, Ory F et al. Limitations of current Parkinson's disease therapy. Ann Neurol 2003; 53 Suppl 3: S3–12; discussion S-5.
33. Meppelink AM, de Jong BM, Renken R et al. Impaired visual processing preceding image recognition in Parkinson's disease patients with visual hallucinations. Brain 2009; 132: 2980–93.
34. Nomura T, Inoue Y, Mitani H et al. Visual hallucinations as REM sleep behavior disorders in patients with Parkinson's disease. Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society 2003; 18: 812–7.
35. Manni R, Pacchetti C, Terzaghi M et al. Hallucinations and sleep-wake cycle in PD: a 24-hour continuous polysomnographic study. Neurology 2002; 59: 1979–81.
36. Meppelink AM, Koerts J, Borg M et al. Visual object recognition and attention in Parkinson's disease patients with visual hallucinations. Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society 2008; 23: 1906–12.
37. Perry EK, Perry RH. Acetylcholine and hallucinations: disease-related compared to drug-induced alterations in human consciousness. Brain Cogn 1995; 28: 240–58.
38. Nasjonalt kompetansesenter for bevegelsesforstyrrelser. Veiledende retningslinjer for diagnostisering og behandling ved Parkinsons sykdom. Stavanger: Stavanger universitetssykehus, 2010. <http://www.sus.no/omoss/avdelinger/nasjonalt-kompetansesenter-for-bevegelsesforstyrrelser/Documents/Retningslinjer%202010%20Parkinsons%20sykdom%20web.pdf%2012%2004%2010.pdf> (9.12.2011)
39. Miyasaki JM, Shannon K, Voon V et al; Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. Practice Parameter: evaluation and treatment of depression, psychosis, and dementia in Parkinson disease (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. Neurology 2006; 66: 996–1002.
40. Diederich NJ, Pieri V, Goetz CG. Coping strategies for visual hallucinations in Parkinson's disease. Mov Disord 2003; 18: 831–2.
41. Wolters EC, Berendse HW. Management of psychosis in Parkinson's disease. Curr Opin Neurol 2001; 14: 499–504.
42. Goetz CG, Fan W, Leurgans S. Antipsychotic medication treatment for mild hallucinations in Parkinson's disease: Positive impact on long-term worsening. Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society 2008; 23: 1541–5.
43. Meltzer HY. Clinical studies on the mechanism of action of clozapine: the dopamine-serotonin hypothesis of schizophrenia. Psychopharmacology (Berl) 1989; 99 (suppl 1): 18–27.
44. Friedman JH, Lannon MC. Clozapine-responsive tremor in Parkinson's disease. Mov Disord 1990; 5: 225–9.
45. Thomas AA, Friedman JH. Current use of clozapine in Parkinson disease and related disorders. Clin Neuropharmacol 2010; 33: 14–6.
46. Emre M, Aarsland D, Albanese A et al. Rivastigmine for dementia associated with Parkinson's disease. N Engl J Med 2004; 351: 2509–18.
47. 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: 1899–907.
48. Ballard C, Hanney ML, Theodoulou M et al. The dementia antipsychotic withdrawal trial (DART-AD): long-term follow-up of a randomised placebo-controlled trial. Lancet Neurol 2009; 8: 151–7.
49. Schneider LS, Dagerman KS, Insel P. Risk of death with atypical antipsychotic drug treatment for dementia: meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. JAMA 2005; 294: 1934–43.
50. Herrmann N, Li A, Lanctôt K. Memantine in dementia: a review of the current evidence. Expert Opin Pharmacother 2011; 12: 787–800.
51. Aarsland D, Ballard C, Walker Z et al. Memantine in patients with Parkinson's disease dementia or dementia with Lewy bodies: a double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. Lancet Neurol 2009; 8: 613–8.
52. Litvinenko IV, Odinak MM, Mogil'naya VI et al. Use of memantine (akatinol) for the correction of cognitive impairments in Parkinson's disease complicated by dementia. Neurosci Behav Physiol 2010; 40: 149–55.
53. Emre M, Tsolaki M, Bonuccelli U et al. Memantine for patients with Parkinson's disease dementia or dementia with Lewy bodies: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet Neurol 2010; 9: 969–77.

Mottatt 21.6. 2011, første revisjon innsendt 23.9. 2011, godkjent 17.11. 2011. Medisinsk redaktør Are Breaun.