

Psichozės gydymo taktika sergant Parkinsono liga: literatūros apžvalga

Daiva Milmantienė

Vilniaus universiteto Medicinos fakultetas
II neurologijos rezidentūros kursas

Santrauka. Parkinsono liga – tai neurodegeneracinė liga, kuri sukelia progresuojantį neįgalumą. Dėl dopaminerginių neuronų netekimo sutrikus jų ryšiams su kitomis nervų sistemos sritimis ir susilpnėjus dopaminerginio signalo perdavimui, vystosi ne tik motoriniai, bet ir nemotoriniai simptomai. Nemotorinių simptomų spektras apima ir kognityvinius bei elgesio sutrikimus: gali pasireikšti ir psichozės simptomai. Trūksta duomenų apie sergant Parkinsono liga išsivysčiusios psichozės paplitimą, nes naudojamos skirtingos diagnostikos priemonės. Galima pasitelkti modifikuotus Nacionalinio neurologinių ligų ir insulto instituto (NINDS, *National Institute of Neurological Disorders and Stroke*) kriterijus. Sukurta nemažai skalių psichozės išsivystymo rizikai bei sunkumui vertinti, diagnozės patvirtinimui. Norint patikimai diagnozuoti, patartina naudotis keliomis skalėmis, atsižvelgiant į individualią paciento simptomatiką, priežastis bei diferencines diagnozes. Farmakologiniam gydymui gali būti naudojami antipsichotikai arba dopamino D2 receptorių antagonistai (klozapinas, kvetiapienas), 5-HT_{2A} receptorių ligandai, demencijai gydyti skirti vaistai, anksiolitikai, antidepresantai, gabapentinas. Nemedikamentiniai gydymo būdai gali būti šie: elektrokonvulsinė terapija, gilioji smegenų stimuliacija, transkranijinė neinvazinė stimuliacija. Gydant patartina naudotis algoritmais. Būtinai tolesni tyrimai, norint atrasti naujus vaistus, skirtus specifiskam šios ligos gydymui. Nors Lietuvoje šiuo metu nėra galimybės gydyti pimavanserinu, kurio specifinė indikacija – su Parkinsono liga susijusi psichozė, pacientams galima rekomenduoti kitus gydymo būdus, nepamirštant ir apie psichologinį paciento konsultavimą, bendradarbiavimą su psichiatrais ir psichologais.

Raktažodžiai: Parkinsono liga, nemotoriniai simptomai, psichozė, dopamino antagonistai.

Treatment Tactics for Psychosis in Parkinson's Disease: A Literature Review

Summary. Parkinson's disease is a neurodegenerative disorder which leads to a progressive disability. The loss of dopaminergic neurons and disturbances in their connections cause deficient signaling of dopamine circuits, which results in motor and non-motor symptoms. Cognitive and behavioral disturbances are also common, including the possible onset of psychotic symptoms. Data on the prevalence of psychosis, caused by Parkinson's disease is limited, as diagnostic criteria are not universally applied. Modified NINDS (*National Institute of Neurological Disorders and Stroke*) criteria can be used. Several scales have been

* **Adresas:** Daiva Milmantienė, VŠĮ Vilniaus universiteto ligoninė Santaros klinikos, Santariškių g. 2, LT-08406 Vilnius.
El. paštas Daiva.milmantiene@mf.stud.vu.lt

Received: 02/07/2024. **Accepted:** 15/07/2024

Copyright © Daiva Milmantienė, 2024. Published by Vilnius University Press. This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

developed to assess the risk of psychosis development, to confirm the diagnosis, and to evaluate the symptom severity. For reliable diagnosis, it is advisable to use multiple scales, considering individual patient symptoms and differential diagnoses. Pharmacological treatment may include antipsychotics (quetiapine, clozapine), dopamine D2 receptor antagonists, 5-HT_{2A} receptor ligands, medications for dementia, anxiolytics, antidepressants, and gabapentin. Non-pharmacological treatment may include electroconvulsive therapy, deep brain stimulation, and transcranial direct current stimulation. Use of treatment algorithms is recommended. Further research is necessary to discover new drugs specifically targeting the treatment of this disorder. Although Lithuania does not yet provide access to *Pimavanserin*, a drug specifically indicated for psychosis associated with Parkinson's disease, other treatments can be recommended for patients, along with psychological counseling and collaboration with psychiatrists and psychologists.

Keywords: Parkinson's disease, non-motor symptoms, psychosis, dopamine antagonists.

Įvadas

Parkinsono liga – tai neurodegeneracinė liga, dėl kurios progresuoja neįgalumas. Dažnai aptinkamas juodosios medžiagos *pars compacta*, esančios netoli dryžuotojo kūno, dopaminerginių neuronų netekimas. Dopamino trūkumas sukelia premotorinius, motorinius ir nemotorinius simptomus. Pacientai skundžiasi ramybės tremoru, bradikinezija, raumenų rigidiškumu ir posturaliniu nestabilumu. Vis dėlto kognityviniai ir elgesio sutrikimai yra labiau paverčiantys neįgalium. Dažnai pasireiškia autonominė disfunkcija, skausmas, miego, impulsų kontrolės, virškinimo ir uoslės sutrikimai, demencija, depresija, psichozė [1].

Tiriant histologiškai, juodosios medžiagos degeneracija pasireiškia didelių intracitoplazminių intarpų, pavyzdžiui, Lewy kūnelių, turinčių α -sinukleino, neurofilamentų, ubikvitino, kaupimusi [2]. Daugiau nei 10 milijonų asmenų pasaulyje serga Parkinsono liga – tai yra antra dažniausia neurodegeneracinė liga [3]. Prognozuojama, kad 2030 metais ji padažnės dvigubai 10-yje didžiausių pasaulio šalių [4].

Psichozė, sergant Parkinsono liga, yra vienas iš didžiausių gydymo taktikos sunkumų neurologams [5]. Gali varginti regos, klausos, taktilinės, skonio, uoslės haliucinacijos, paranojiniai įsitikinimai. Regos haliucinacijas patiria 65–75 % pacientų [6]. Dopaminerginis gydymas visiškai nepaaiškina psichozės patogenezės – patys etiopatogenetiniai ligos mechanizmai gali turėti įtakos haliucinacijų atsiradimui [7]. Psichozės pasireiškimas ir gydymo taktika daro didelę įtaką žmonių, besirūpinančių sergančiais Parkinsono liga, gerovei [8]. Pasekmės gali būti įvairios: gyvenimo kokybės suprastėjimas, perkėlimas į slaugos įstaigą, net mirties rizikos padidėjimas [9]. Specifiniai dopamino, serotoninino, acetilcholino veikimo pokyčiai, vaizdinės medžiagos apdorojimo smegenyse, miego sutrikimai gali sukelti psichozės pasireiškimą, bet detalūs patofiziologiniai mechanizmai nėra paaiškinti – padidėja mezolimbinių ir mezokortikinių sričių aktyvumas, sutrinka serotoninino ir dopamino pusiausvyra, sumažėja cholinerginis aktyvumas jose [10].

Epidemiologija

Trūksta duomenų apie Parkinsono ligos sukeltos psichozės pasireiškimo dažnumą, nes nėra aiškių, visuotinių diagnostikos ir išreikštumo kriterijų. Jungtinėse Amerikos Valstijose atlikto tyrimo duomenimis, šis sutrikimas pasireiškia 4,28 žmogaus iš 100 sergančiųjų, o mirties rizika jiems didesnė 71 % [11]. Regos haliucinacijas gali patirti 22–38 % pacientų, klausos – 0–22 %, psichozinius simptomus – 17–72 % [12]. 445 asmenų, sergančių Parkinsono liga, retrospektyviojo patofiziologinio tyrimo duomenimis, 50 % per gyvenimą pasireiškė regos ar (ir) psichoziniai simptomai [13]. 60 % pacientų patiria psichozę per 12 metų diagnozavus ligą, o 27 % psichoziniai simptomai pasireiškė per

19 mėnesių [10]. 70 % sergančiųjų, kuriems taip pat diagnozuota demencija, patiria haliucinacijas [14]. Psichozė koreliuoja su jaunu ligos pasireiškimo amžiumi ir ilga ligos trukme [1].

Neuroanatominiai ir neurocheminiai psichozės mechanizmai, sergant Parkinsono liga

Patofiziologiniai mechanizmai. Jie gali būti skirstomi į vidinius (sąlygoti neuromediatorių disbalanso) ir išorinius (sukelti vaistų – tiesioginė farmakologinio Parkinsono ligos gydymo pasekmė). Vidiniai būna nulemti dopamino, serotonino ir acetilcholino požievinio metabolizmo pokyčių, sinapsių ir neuronų veiklos sutrikimo limbinėje sistemoje ir žievėje. Išoriniai yra susiję su dopaminerginiu ir anticholinerginiu gydymu, todėl tenka nutraukti vaistų vartojimą ar mažinti jų dozes [14, 15]. Dopamino paskyrimas pulsais lemia toninio ir fazinio dopaminerginio aktyvumo padidėjimą [16]. Vis dėlto tokiu atveju ventralinės *tegmentum* ir *striatum* dalies veikla sutrinka [10].

Yra teorija, teigianti, kad dopamino agonistai paveikia orbitofrontalinę žievę ir *raphe* (siūlės) neuronus, dėl to išsiskiria serotoninas ir aktyvuojami 5HT2a receptoriai. Jie stimuliuoja GABAerginius neuronus, kurie turi įtakos ir dopamino neuronams ventralinėje *tegmentum* (dangčio) dalyje dėl glutamato poveikio. Galutinai aktyvinama limbinė sistema, o slopinama prefrontalinė žievė – sutrinka išorinių aplinkos dirgiklių interpretavimas [17]. Taip pat kalbama apie serotonino ir dopamino disbalansą, kaip psichozės priežastį [18].

Acetilcholino trūkumas gali nulemti Lewy kūnelių demencijos išsivystymą, o kognityvinis sutrikimas siejamas su psichozės atsiradimu – pasiūlyta hipotezė, teigianti, kad acetilcholino ir serotonino disbalansas gali turėti įtakos psichozės išsivystymui, regimosios informacijos apdorojimo sutrikimui, sergant Lewy kūnelių demencija. Šis mechanizmas galėtų paaiškinti ir psichozinių simptomų pasireišimą, sergant Parkinsono liga [19].

Pagrindinis psichozės mechanizmas, sergant Parkinsono liga, – padidėjęs mezokortikolimbinių dopamino receptorių aktyvumas (ypač dryžuotajame kūne), kurį sukelia dopaminerginės / serotoninerinės bei serotoninerinės / cholinerginės sistemos disbalansas. Lewy kūnelių, turinčių alfa-sinukleino (randami juodojoje medžiagoje ir smegenų žievėje), kiekis migdoliniame kūne ir parahipokampinėje žievėje yra susijęs su regos haliucinacijomis [20]. Apie serotonino įtaką psichozės atsiradimui pradėta galvoti tik atradus, kad LSD (Lizergo rūgšties dietilamidas) ir kiti panašūs haliucinogenai gali aktyvinti 5-HT2A receptorius. Atipiniai antipsichotikai, tokie kaip klozapinas ar kvetiapienas, taip pat yra 5-HT2A/2C, dopamino D2 antagonistai. Ši savybė paaiškina, kodėl antipsichotikai yra efektyvūs gydant Parkinsono ligos simptomus, nepabloginant motorinių [21].

Buvo įrodyta, kad Parkinsono liga sergančių ir regos haliucinacijas patiriančių pacientų 5HT2A aktyvumas yra padidėjęs ventraliniame regos laide, kuris susideda iš abipusio apatinio okcipitalinio, dešiniojo fuziforminio vingių ir apatinės temporalinės žievės. Taip pat yra paveikiamos abipusė dorsolateralinė prefrontalinė, medialinė orbitofrontalinė žievė, sala [22].

Dopamino aktyvumui padidėjus prefrontalinėje žievėje (jungiasi prie 5HT receptorių) paveikiama ir ventralinė kiauto dalis, gali išryškėti psichozinė simptomatika. Vartojant dopamino agonistus jos rizika yra didesnė, palyginti su levodopa [23]. Anticholinerginiai vaistai, vartojami Parkinsono ligos motoriniams simptomams gydyti, gali sukelti psichozę [24]. Yra duomenų, kad cholinerginės transmisijos sutrikimas siejasi su frontalinės skilties denervacija ir centrinių cholinerginių kūnų degeneracija, pavyzdžiui, bazalinio Meynerto ir pedunkulopontinio branduolio (atsakingi už dėmesį, kognityvines funkcijas) [25]. Nigrostriatinė dopamino denervacija (kitaip denervacijos hipersensi-

tyvumas) galėtų būti vienas iš psichozės patomechanizmų [22]. Parkinsono liga sergantys pacientai kartais turi šizotipinių savybių, kurios pasireiškia sergant ir šizofrenija – galima teigti, kad psichozės išsivystymo mechanizmai būna panašūs [26]. Psichozė, sergant Parkinsono liga, yra demencijos išsivystymo rizikos veiksnys [27]. Frontalinių ir limbinių sričių atrofija regos keliuose ir žievėje padidina regos haliucinacijų ir kognityvinio sutrikimo riziką [28].

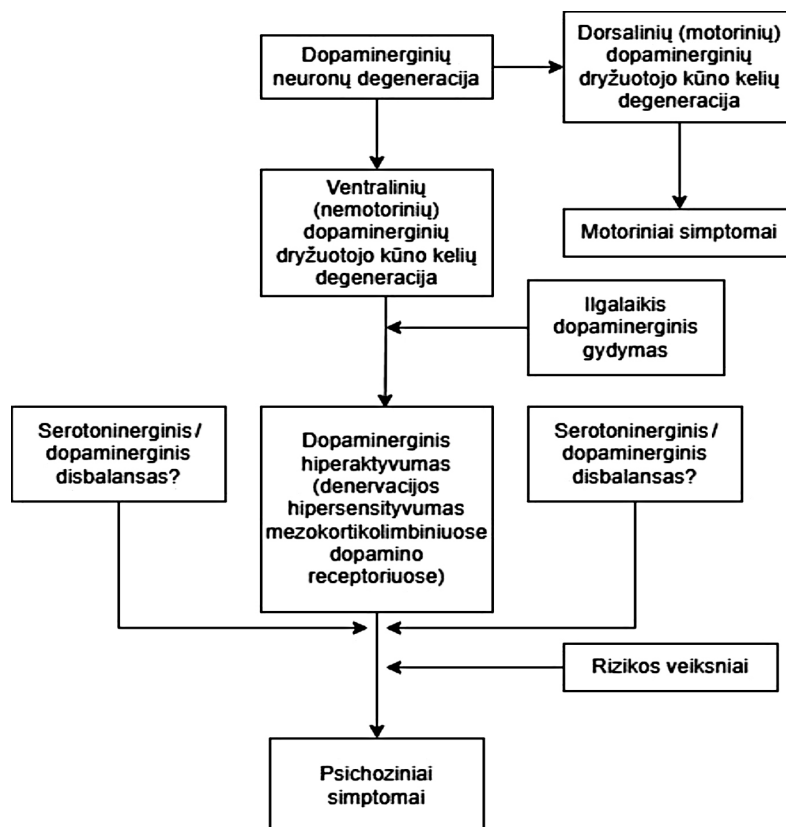
Glutamato aktyvumas gali būti sumažėjęs dėl sąveikos su dopaminu dorsaliniame dryžuotajame kūne, kiaušinė ir *nucleus accumbens*. Yra žinoma, kad sergant Parkinsono liga, glutamato antagonistai amantadinas ir memantinas gali sukelti regos haliucinacijas [29].

Baltosios medžiagos pakitimai (frakcinė anizotropija apatiniame pailgajame, frontaliniam – okcipitaliniame pluoštelyje), randami pacientams, patiriantiems psichozę. Regos haliucinacijas gali sukelti informacijos perdavimo tarp orbitofrontalinės ir okcipitalinės žievės sutrikimai [30].

Dopamino receptorių antagonistai yra naudojami gydant psichozę, o daug dopaminerginių vaistų sukelia psichozę. Vis dėlto taip nutinka ne visada – levodopos infuzinė terapija didelėmis dozėmis nebūtinai paskatins psichozinių simptomų atsiradimą. 3 % negydomų asmenų patirs psichozę [31]. Perdėta mezokortikolimbinių postsinapsinių dopamino D2 receptorių aktyvacija limbiniame sistemoje ir smegenų žievėje turi įtakos psichozės pasireiškimui [27].

Sumažėjęs vidurinės temporalinės, okcipitalinės, parietalinės žievės aktyvumas galėtų paaiškinti mažesnę jautrumą išoriniams regos dirgikliams.

Tinklainės – dryžuotojo kūno žievės signalai gali būti sutrikę dėl sumažėjusio dopaminerginio aktyvumo, dėl to regimosios informacijos apdorojimas sutrinka [32]. Lateralinės okcipitalinės ir temporalinės regimosios žievės atsakas į regos dirgiklius būna suprastėjęs [1].



1 diagrama. Siūlomi neurocheminiai psichozės, sergant Parkinsono liga, patogenetiniai mechanizmai [10]

Psichozės sergant Parkinsono liga diagnostika: skalės ir kriterijai

Nėra standartinio būdo psichozei diagnozuoti. Diagnostiniai kriterijai pateikiami lentelėje. Gordon ir kt. sukūrė NINDS modifikuotus kriterijus – būtini psichozės ir Parkinsono ligos simptomai, bet pradžioje privalo pasireikšti neurodegeneracinės ligos simptomatika, tik vėliau – psichozinė [33]. Minimali trukmė – mėnuo, nesant kitų ligų: šizofrenijos, šizoafektinio sutrikimo [9].

1 lentelė. Modifikuoti NINDS (*National Institute of Neurological Disorders and Stroke*) kriterijai: balų skaičiavimas kiekvienam kliesesiniam NINDS–NIMH (*National Institute of Mental Health*) simptomui

NINDS–NIMH diagnostiniai kriterijai		DSM-V kriterijai
Parkinsono ligos diagnozė	(1) Jungtinės Karalystės <i>Brains Banks</i> kriterijai. (2) Parkinsono liga turi prasidėti prieš atsirandant psichozinei simptomatikai	Išreikštos haliucinacijos ar kliesėsiai
Psichoziniai simptomai: bent vienas iš pateiktų	(1) Haliucinacijos. (2) Klaidingi įsitikinimai. (3) Iliuzijos. (4) Kliesėsiai	Yra anamnezės, objektyvaus ištyrimo, laboratorinių įrodymų, kad sutrikimas yra patofiziologinė Parkinsono ligos pasekmė
Psichozinių simptomų trukmė	(1) Periodiškai ar nuolatos. (2) Trukmė > mėnuo	Sutrikimas nėra geriau paaiškinamas kita psichikos liga
Kitų galimų ligų atmetimas	(1) Demencija su Lewy kūneliais. (2) Pirminės psichiatrinės ligos. (3) Ekstrapiramidiniai simptomai, sukelti vaistų vartojimo. (4) Delyras	(1) Sutrikimas pasireiškia ne delyro metu. (2) Sutrikimas sukelia reikšmingus socialinius, darbo arba kitus apribojimus

Paaiškinimai: (1) kliesesinė simptomatika – 2 balai; (2) kita psichozinė simptomatika – 1 balas; (3) psichozė sergant Parkinsono liga patvirtinama, surinkus ≥ 2 balus.

Diferencinė diagnostika

2 lentelė. Diferencinė psichozės diagnostika [34, 35]

Liga / sutrikimas	Simptomai	Kaip atmesti?
Delyras	Sumišimas, dezorientacija laike, savyje, vietoje, blogėja vakare / nakčia, sutrikęs cirkadinis ritmas, gretutiniai kognityviniai sutrikimai	Ūmi pradžia, fluktuojanti eiga, buvęs toks epizodas anamnezėje, MMSE, atmesti elektrolitų disbalansą
Lewy kūnelių demencija	Demencijos pradžia kartu su Parkinsono ligai būdingais simptomais arba per vienerius metus, besikartojančios regos haliucinacijos, dažni kliesėsiai – Kapgraso sindromas, prasta nuovoka ir elgesio problemos, kasdienės veiklos sutrikimas, didelis jautrumas neuroleptikams	Kognityvinio sutrikimo anamnezė ir Parkinsono ligai būdingų simptomų atsiradimo eiliškumas, dažnai kartu su regimosios informacijos apdorojimo sutrikimu, sumažėjęs regos žievės aktyvumas vaizdiniuose tyrimuose, didelis jautrumas neuroleptikams
Charles Bonnet sindromas	Regimosios informacijos apdorojimo sutrikimas ir gerybinės regos haliucinacijos	Sensorinė deprivacija anamnezėje

Liga / sutrikimas	Simptomai	Kaip atmesti?
Alzheimerio liga	Kognityvinis sutrikimas, elgesio problemos, fluktuojantys kliesiai, haliucinacijos, ryškus kasdienės veiklos sutrikimas, motorinių simptomų nebuvimas	Parkinsono ligos motorinių simptomų nebuvimas, progresuojantis ir blogėjantis kognityvinis sutrikimas
Parkinsono ligai gydyti skirtų medikamentų sukelta psichozė	Psichozinių simptomų atsiradimas ir dozės didinimo ar vaisto paskyrimo sąsaja laike	Detali gydymo anamnezė
Kraujagyslinės priežastys	Insultas arba subdurinė hemoragija	KT/MRT
Infekcijos	Šlapimo takų infekcijos, aspiracinė pneumonija, meningitas	BŠT, šlapimo pasėlis, BKT, krūtinės ląstos rentgenograma, juosmeninė punkcija
Toksina	Piktnaudžiavimas alkoholiu ar kitomis medžiagomis	Šlapimo toksikologinis ištyrimas ir etanolio kiekis kraujyje
Metabolinės priežastys	Elektrolitų disbalansas, diabetas, vitamino B ₁₂ trūkumas, hipotirozė	Platus metabolinis ištyrimas, vitamino B ₁₂ kiekis serume, TTH
Onkologiniai procesai	Frontalinės skilties navikai	KT/MRT

Psichozės, sergant Parkinsono liga, vertinimo skalės

Sukurta nemažai skalių, metodikų ir įrankių psichozės išsivystymo rizikai vertinti, diagnozei patvirtinti, išreikštumui vertinti. Kelios iš jų yra plačiai žinomų skalių dalis, pavyzdžiui, MDS-UPDRS (Modifikuota unifikuota Parkinsono ligos vertinimo skalė, M-UPLVS), o kitos yra jų dalis. Šios skalės sukurtos psichozės simptomams vertinti: *The Parkinson Psychosis Questionnaire* (PPQ), *The Scale for Assessment of Positive Symptoms* (SAPS), *The scale for the evaluation of neuropsychiatric disorders in PD* (SEND PD). Norint patikimai diagnozuoti, patartina naudoti keliomis skalėmis, atsižvelgiant į individualią paciento simptomatiką.

3 lentelė. Psichozės, sergant Parkinsono liga, vertinimo skalės

Skalė	Tikslas	Šaltinis
PL nemotorinių simptomų skalė	Psichozės rizikos vertinimas	36
Pozityvių simptomų vertinimo skalė (SAPS)	Psichozės diagnozavimas, išreikštumo ir įtakos laipsnis	37
Parkinsono ligos psichozės klausimynas	Psichozės diagnozavimas ir išreikštumo laipsnis	38
MDS-UPDRS I, 1–2 dalis	Psichozės diagnozavimas ir išreikštumo laipsnis	39
Neuropsichiatrinių sutrikimų, sergant Parkinsono liga, vertinimo skalė (SEND-PD)	Psichozės diagnozavimas, išreikštumo laipsnis, kiti neuropsichiatriniai simptomai	40

Gydymas

Farmakologinis. Norint išsiaiškinti, ar reikia psichozės simptomus gydyti, pirmas žingsnis yra simptomų išreikštumo vertinimas. Ne visiems pacientams būtina skirti gydymą, esant lengvo laipsnio regos haliucinacijoms ar iliuzijoms ar atsisakant gydymo. Tokiu atveju būtinas stebėjimas, nes galimas būklės blogėjimas, ypač esant gretutinei patologijai. Būtina gydyti antrines priežastis, pavyzdžiui, infekcijas, karščiavimą, elektrolitų disbalansą, subdurines hemoragijas ir t. t. Taip pat reikia nepamiršti peržiūrėti taikomą medikamentinį gydymą – įmanomas simptomų pasireiškimas, suvartojusi tik vieną vaistą, skirtą gydyti Parkinsono ligą, dozę, ypač derinant su

kitais medikamentais. Gali tekti nutraukti triciklių antidepresantų, spazmolitikų, anticholinerginių, benzodiazepinų, raumenų relaksantų, opioidų vartojimą. Tenka išsiaiškinti, kada skirta paskutinė dozė ir keisti vaistai. Patartina nutraukti Parkinsono ligos gydymui skiriamus medikamentus šia tvarka: anticholinerginius, monoaminooksidazės inhibitorius, amantadiną, dopamino agonistus, KOMT inhibitorius, galutinai – levodopą. Jei atsiranda motorinių simptomų pablogėjimas, būtina padidinti ekvivalenčią levodopos dozę. Kai kurie simptomai gali neišnykti net pakeitus gydymą [1]. 62 % pacientų simptomatika išnyksta net nepaskyrus antipsichotinių vaistų [41]. Apie jų paskyrimą reikia svarstyti, jei sumažinus PL vaistų dozes iki mažiausių toleruotinų, psichozė išlieka.

Antipsichotikai arba dopamino D2 receptorių antagonistai

Specifinis farmakologinis psichozinių simptomų gydymas antipsichotikais kelia daug rūpesčių, nes gali sustiprinti motorinius simptomus, mažinti dopamino D2 receptorių aktyvumą ir sukelti pašalinį poveikį. Skirti visų didelės rizikos tipinių ir atipinių antipsichotikų turi būti vengiama, nes yra duomenų, kad risperidonas, olanzapinas, ziprazidonas, aripiprazolas gali pabloginti motorinius simptomus [1, 42]. Antipsichotikai turi būti atsargiai ir apgalvotai skiriami vyresnio amžiaus pacientams, ypač sergantiems demencija, dėl padidėjusios mirtingumo ir kraujagyslinių įvykių rizikos [11]. Mirties rizika didėja didinant vaisto dozę, ilgai tęsiant skyrimą, o tai patvirtina nuo dozės priklausomą efektą [43]. Reikia nepamiršti apie piktybinį neurolepsinį sindromą, ypač svarstant apie tuos pacientus, kurie yra jautrūs neuroleptikams – mirties rizika būna padidėjusi 40 % [44].

Breksipirazolas

Tai yra naujos kartos dalinis D2 dopamino ir 1A serotoninino receptorių agonistas, vadinamas serotoninino – dopamino aktyvumo moduliatoriumi (SDAM) – jis veikia kaip stiprus serotoninino 2A, noradrenerginių alfa 1B ir 2C receptorių antagonistas [1]. Naudojamas šizofrenijos, sunkios depresijos epizodams gydyti. Yra duomenų, kad breksipirazolas yra efektyvus, gydant Parkinsono ligos sukeltą psichozę, neturi jokio reikšmingo pašalinio poveikio, jo maksimali dozė – 4 mg per dieną [45].

Klozapinas

Tai yra dibenzodiazepinas, antros kartos antipsichotikas, turintis silpną antagonistinį dopamino D2 receptorių poveikį dryžuotajame kūne bei D4 ir 5-HT₂ aktyvumą, ypač skiriant mažas dozes Parkinsono ligai gydyti [46]. Šis vaistas nėra siejamas su ekstrapiramidinių simptomų pablogėjimu [34]. Tai vienintelis antipsichotikas, turintis B lygio rekomendaciją psichozės gydymui [47]. Tyrimo *PSYCLOPS (PSYchosis and CLOzapine in the treatment of Parkinsonism)* metu išsiaiškinta, kad < 50 mg/d. dozė sumažina psichozės simptomų išreikštumą, nepablogindama parkinsoninių, taip pat sumažina tremoro intensyvumą [34]. Minimali dienos dozė yra 6,25 mg, vidutinė efektyvi – 25–50 mg [48]. Klozapinas nepablogina motorinių simptomų, nes greitai disocijuojasi iš dryžuotojo kūno dopamino D2 receptorių. Jo poveikis labiau pasireiškia temporalinėje skiltyje, nei kiaute ar juodojoje medžiagoje [49]. Yra agranulocitozės, nesusijusios su doze, atvejų (dažnumas 0,38 %) [50]. Dėl šios priežasties reikia stebėti absoliutų granulocitų skaičių kraujyje. Posturalinė hipotenzija ir sedacija – tai du iš dažniausių šio vaisto pašalinių poveikių [51].

Kvetiapinas

Tai dibenzodiazepino darinys, kurio cheminė sudėtis panaši į klozapino. Jo skyrimas, gydant Parkinsono ligos sukeltą psichozę, išlieka kontroversiškas [34]. Jis taip pat yra vidutinio stipru-

mo dopamino D2 ir 5-HT2 receptorių agonistas (stipresnis poveikis serotoninino receptoriams) [52]. Keletas tyrimų įrodo, kad 80 % pacientų nuo kvetiapino sumažėja psichozinių simptomų intensyvumas [53]. Pagerėjimo lygis – 26–36 % [54]. Deja, trys dvigubai akli placebo kontroliuojami tyrimai nepatvirtino kvetiapino pranašumo, palyginti su placebo [55]. Kitame tyrime buvo lyginama klozapino (dozė iki 50 mg per dieną) ir kvetiapino (dozė iki 150 mg per dieną) poveikis – įrodyta, kad pastarasis efektyviau sumažina haliucinacijų ir iliuzijų dažnumą [56]. Mažos kvetiapino dozės (25–75 mg per dieną) dažnai skiriamos sergantiesiems Parkinsono liga, nes reikšmingai nepablogina motorinių simptomų ir nereikalauja reguliarių kraujo tyrimų [1]. Maža dalis pacientų (ypač sergančių Parkinsono ligos demencija) gali patirti ligos pablogėjimą, todėl jiems rekomenduojama dozė neturėtų viršyti 100 mg per dieną [57]. Nereikia pamiršti, kad kvetiapinas siejamas su QT intervalo pailgėjimo rizika. Vis dėlto šis vaistas skirtinas, kai nėra galimybės paskirti pimavanseriną arba bijoma šalutinio poveikio. Tokiu atveju pradedama skirti nuo 12,5 mg per dieną ir titruojama iki 150 mg per dieną [34].

5-HT2A receptorių ligandai

Mianserinas. Tai yra antidepresantas, kuris blokuoja 5-HT2A receptorius [58]. Jis efektyviai sumažina psichozės bei diskinezijos simptomus ir nepablogina motorinių simptomų [59]. Tai pirmas neselektyvus 5-HT2 receptorių antagonistas, kurio efektyvumas, gydant psichozę ir nesukeliant motorinio pablogėjimo, buvo įrodytas [51].

Mirtazapinas. Šis vaistas turi antipsichotinių ir antidiskinetinių savybių, kurios nedaro įtakos levodopos efektyvumui [60]. Be to, sumažina naktinių regos ir klausos haliucinacijų pasireiškimo dažnumą, nepablogindamas motorinių simptomų [61].

Pimavanserinas. Būtina pabrėžti, kad 5-HT2A receptoriai yra aktyvūs net ir nesant 5-HT agonistinio aktyvumo – tai reiškia, kad atvirkštinis agonistas gali būti efektyvesnis blokuojant šių receptorių veiklą, nei antagonistas [1]. Tai vienintelis antipsichotikas, kuris neturi dopamino veiklą stabdančių savybių [34]. Psichozė gali būti efektyviau gydoma 5-HT2A receptorių atvirkštiniais agonistais [62]. Šis vaistas silpnai veikia 5-HT2C, dopaminerginius, adrenerginius, histaminerginius, muskarininius receptorius – rečiau sukelia sedaciją, hipotenziją [63]. III fazės, atsitiktinių imčių, dvigubai aklo, placebo kontroliuojamo 185 Parkinsono liga sergančių pacientų tyrimo duomenimis, 6 savaites geriant 40 mg pimavanserino per dieną, būna ženklus pagerėjimas pagal SAPS skalę, taip pat sumažėja mieguistumas dienos metu, pagerėja miego kokybė [64]. Būtina EKG stebėseną dėl QT intervalo pailgėjimo rizikos [1]. Galimas šalutinis poveikis – ortostatinė hipotenzija, padidėjusi mirties rizika [65]. Rekomenduojama pimavanserino dozė – 34 mg per dieną, bet nereikia pamiršti, kad šis vaistas turi būti atsargiai skiriamas pacientams, sergantiems demencija, nes ženkliai padidėja mirties rizika. Taip pat šis vaistas neskirtinas tuo atveju, kai anamnezėje yra paminėti širdies ritmo sutrikimai, QT intervalo pailgėjimas. Periferinės edemos ir sumišimas – tai kitas galimas šalutinis poveikis [34].

Vaistai, naudojami demencijai gydyti

Yra nustatyta, kad regos haliucinacijos siejasi su greitesniu kognityvinių funkcijų prastėjimu, todėl tikėtina, kad cholinesterazės inhibitoriai galėtų būti naudingi gydant Parkinsono liga sergančius asmenis, kuriems taip pat pasireiškia demencija ir regos haliucinacijos. Deja, nėra dvigubai aklių, placebo kontroliuojamų tai patvirtinančių tyrimų [1]. Yra įrodymų, kad cholinesterazės inhibitoriai naudingi gydant kognityvinius sutrikimus – sumažina regos haliucinacijų dažnumą, bet ne klijedines simptomatiką. Motorinės funkcijos nenukenčia. 7–10 % pacientų teigia, kad suintensyvėja tremoras [66]. Rivastigminas efektyvesnis už donepezilį, gydant psichozę [67]. Yra

klinikinių atvejų aprašymų, kad Parkinsono liga sergančių demenciškų pacientų gydymui gali būti skiriamas rivastigminas – sumažina haliucinacijų pasireiškimą, pagerina kognityvines funkcijas [68]. Yra įrodymų, kad pimavanserino paskyrimas kartu su kognityvines funkcijas gerinančiais medikamentais pagerina pimavanserino efektyvumą [69].

Anksiolitikai ir antidepresantai

Depresija ir nerimas dažnai pasireiškia kartu su psichoze. Buvo pasiūlyta, kad selektyvūs serotonino reabsorbcijos inhibitoriai (SSRI, *selective serotonin reuptake inhibitors*), serotonino ir norepinefrino reabsorbcijos inhibitoriai (SNRI, *serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors*) galėtų efektyviai gydyti minėtus simptomus. Citalopramo, klomipramino ir venlafaksino efektyvumas yra aprašytas literatūroje [70, 71].

Gabapentinas

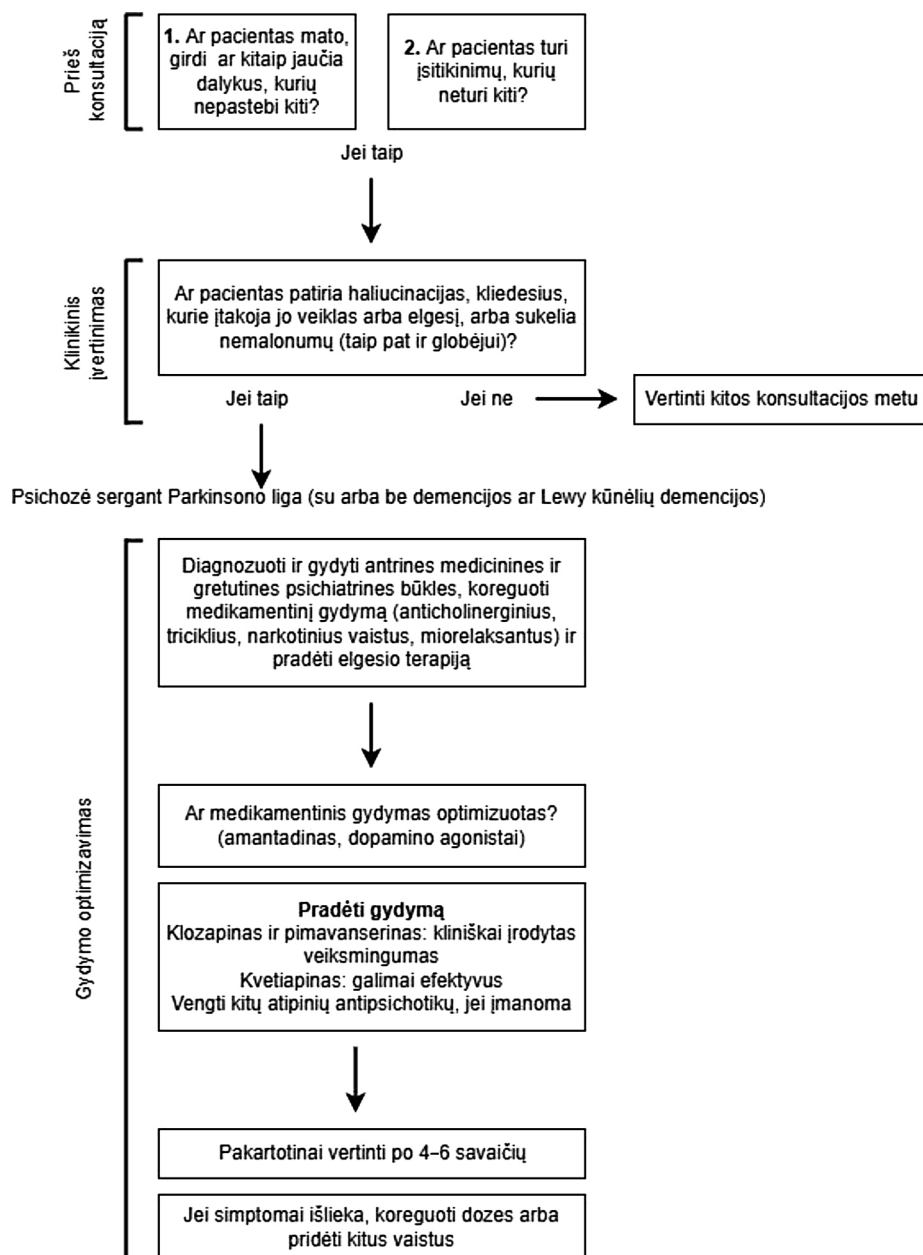
Yra įrodymų, kad gabapentinas efektyvus, gydant pažengusią Parkinsono ligą, kai yra epizodinių regos haliucinacijų. Šis vaistas nesukelia motorinių funkcijų pablogėjimo, o haliucinacijų išnykimas įrodo, kad glutamo rūgšties ir (arba) gama amino sviesto rūgšties neuronų sistemos paveikimas gali būti naudingas tais atvejais, kai liga pažengusi [72].

Elektrokonvulsinė terapija

Šis gydymo būdas gali būti efektyvus, kai psichozės simptomai yra atsparūs gydymui, kartais jis net pagerina motorines funkcijas [73]. Taikoma trumpa elektrinė stimuliacija bendrosios anestezijos metu, ypač gydant gydymui atsparias depresijos, bipolinio sutrikimo, psichozės formas [34]. Tiriant 8 pacientus, sergančius Parkinsono ligos sukelta psichoze, kurių gydymas kvetiapinu buvo neefektyvus, paaiškėjo, kad SAPS skalės įvertis labai pagerėja, taikant elektrokonvulsinę terapiją. Taip pat pastebėta, kad palengvėja motoriniai simptomai [74]. Retrospektyviojo tyrimo metu išsiaiškinta, kad 50 % pagerėja BPRS (*brief psychiatric rating scale – trumpos psichiatrinio vertinimo*) ir Hamiltono depresijos vertinimo skalės įvertis, taikant elektrokonvulsinę terapiją pacientams, sergantiems Parkinsono liga bei psichoze su depresija – nuspręsta, kad šis gydymo būdas gali būti efektyvus, gydant šias ligas. Atlikus metaanalizę patvirtinta, kad sumažėja depresijos ir psichozės intensyvumas [75]. Yra aprašoma klinikinių atvejų, kurie patvirtina, kad elektrokonvulsinė terapija ypač efektyvi gydant levodopos ir kitų dopaminerginių vaistų sukeltą psichozę idiopatinės Parkinsono ligos atveju, antrinio parkinsonizmo atvejais [76]. Literatūroje aprašyta, kad šis gydymo būdas vienam pacientui, sergančiam šizoafekciniu sutrikimu, sukėlė Parkinsono ligai būdingus simptomus, distoniją [77]. Nors reikėtų daugiau tyrimų, analizuojančių ilgalaikės šio Parkinsono ligos su psichoze gydymo būdo išeitis, galima daryti išvadą, kad jo efektyvumas, sumažinant gydymui atsparios psichozės sunkumą, yra geras. Taip pat pagerėja motorinės funkcijos. Elektrokonvulsinė terapija turėtų būti apsvaistoma, kai farmakologinis gydymas pimavanserinu, kvetiapinu, klozapinu, cholinesterazės inhibitoriais būna neefektyvus arba sukelia daug pašalinių reiškinių [34].

Giliosios smegenų stimuliacijos chirurgija

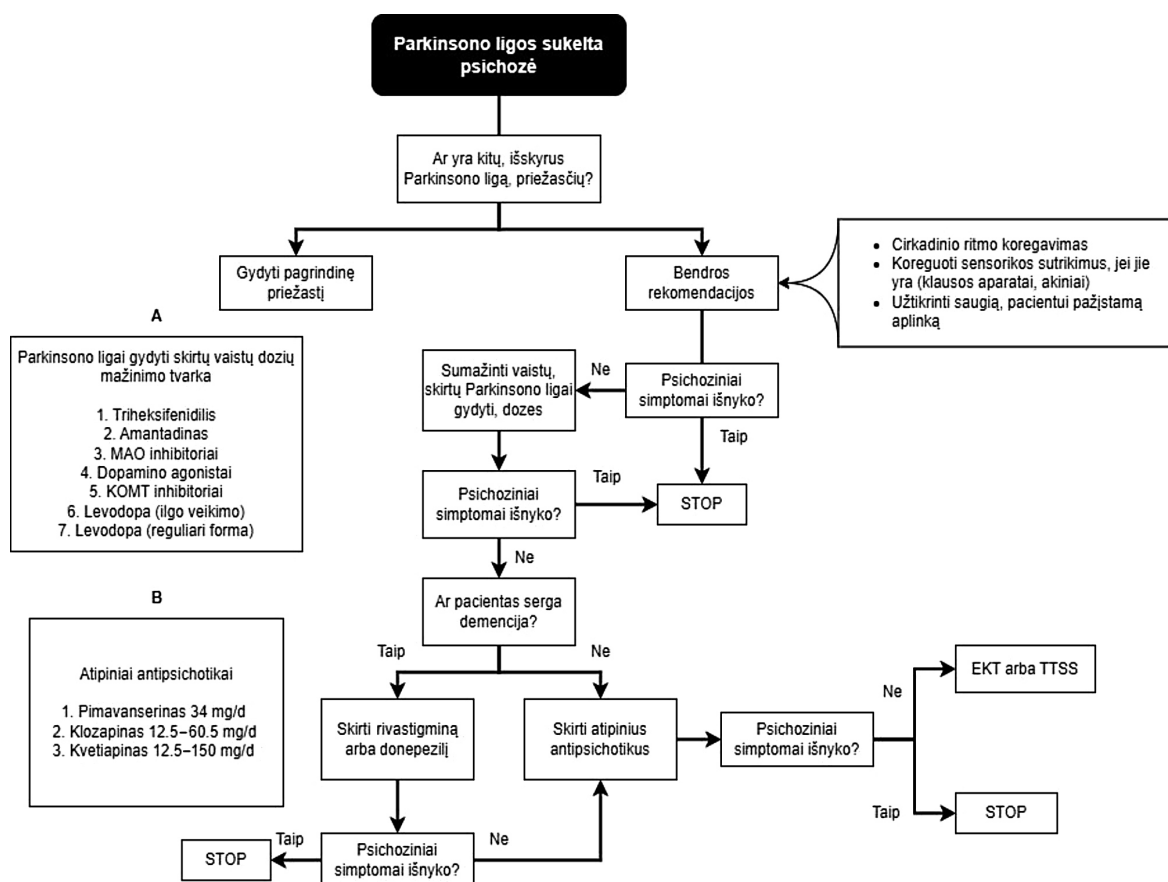
Literatūroje yra duomenų, kad dopaminerginių vaistų dozių sumažinimas, pritaikius pacientui giliają smegenų stimuliaciją (abipusę pogumburinę), gali gerokai sumažinti psichozinių simptomų pasireiškimą dažnumą [78]. Vyresniems asmenims psichoze gali pablogėti [79]. Neseniai literatūroje aprašytas ūmios ir grįžtamos psichozės atvejis, pritaikius vidinio blyškiojo kūno, *globus pallidus internus*, stimuliaciją.



2 diagrama. Diagnozavimo įrankis ir gydymo algoritmas [82]

Transkranijinė tiesioginės srovės stimuliacija

Buvo patvirtinta, kad pakartotinės okcipitalinės katodinės ir parietalinės anodinės transkranijinės tiesioginės srovės stimuliacijos reguliarus taikymas nebuvo efektyvus, gydant regos haliucinacijas Parkinsono ligos su demencija atveju [35]. Šiuo būdu gydoma nemažai judėjimo sutrikimų ir psichiatrinių ligų [80]. Literatūroje aprašytas klinikinis atvejis, kai Parkinsono liga sergančiam ir regos haliucinacijas patiriančiam pacientui 10 dienų taikyta 1 Hz transkranijinė tiesioginės srovės pakaušinės žievės stimuliacija [81].



3 diagrama. Psichozės gydymo, sergant Parkinsono liga, taktikos apibendrinimas. MAO – monoaminooksidazė; KOMT – katechol-o-metiltransferazė; EKT – elektrokonvulsinė terapija; TTSS – transkranijinė tiesioginės srovės stimuliacija [34]

Išvados

Parkinsono ligos sukelta psichozė – tai viena iš labiausiai padarančių neįgalų nemotorinių ligos pasekmių, kuri pablogina psichosocialines ir finansines paciento bei jo globėjų aplinkybes. Pastaraisiais metais ji buvo plačiai nagrinėjama. Parkinsono ligos atveju ji dažniau pasireiškia regos haliucinacijomis, o šizofrenijos atveju būna klausos haliucinacijos – galima teigti, kad skiriasi patofiziologiniai šių ligų ir jų simptomų mechanizmai. Aktualios patofiziologinių mechanizmų hipotezės apima neuromediatorių disbalansą, struktūrinius ir funkcinis galvos smegenų pokyčius, kraujo bei smegenų skysčio pakitimus [34]. Vis dėlto trūksta žinių, todėl netolimoje ateityje būtini tolesni tyrimai, norint atrasti naujų vaistų, skirtų specifiskai gydyti su Parkinsono liga susijusią psichozę [10]. Visiems pacientams, kuriems naujai pasireiškia psichozė, būtina atmesti toksines bei metaboles galimas priežastis, cirkadinio ritmo sutrikimus. Nors nėra aiškių gydymo gairių, pimavanserinas gali būti vienas iš pirmų farmakologinio gydymo pasirinkimų. Jei šis vaistas nepasiekiamas, galima bandyti skirti klozapiną arba kvetiapiną. Tokiu atveju būtina pacientui ir jo artimiesiems paaiškinti, kad paskutinis minėtas vaistas yra saugus, bet jo efektyvumas, gydant psichozę, gali būti tam tikrais atvejais neefektyvus. Sergant demencija, gali būti siūlomi cholinesterazės inhibitoriai. Kai farmakologinio gydymo būdai būna neefektyvūs, galima svarstyti apie nefarmakologinius, tokius kaip elektrokonvulsinė terapija arba transkranijinė tiesioginės srovės stimuliacija [34]. Šiuo metu yra atliekami naujų vaistų tyrimai ir tikimasi jų rezultatų ne-

tolimoje ateityje. Šioje literatūros apžvalgoje pateikiami du gydymo algoritmai, kuriuos būtų galima pradėti taikyti gydant pacientus Lietuvoje. Nors šalyje nėra galimybės skirti pimavanseriną, galima pacientus gydyti kitais būdais, nepamirštant ir apie psichologinį paciento konsultavimą, bendradarbiavimą su psichiatrais ir psichologais. Gali būti taikoma kognityvinė elgesio terapija. Būtina atsižvelgti į tai, ar pacientas serga demencija, nes gydymo taktika kiekvienu atveju labai skiriasi. Taip pat reikia nepamiršti, kad yra tam tikra eilės tvarka, kuria galima mažinti dozes arba nebeskirti vaistų, kuriais gydoma Parkinsono liga, kai atsiranda psichozinė simptomatika.

Literatūra

1. Rajib D. Psychosis in Parkinson's disease and current management trends- an updated review of literature. *J Neurosci Neurol Disord.* 2023; 7(2): 027–057. doi:10.29328/journal.jnnd.1001078
2. Stefanis L. α -Synuclein in Parkinson's disease. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2012; 2(2): a009399. doi:10.1101/cshperspect.a009399
3. Nussbaum RL, Ellis CE. Alzheimer's disease and Parkinson's disease. *N Engl J Med.* 2003; 348(14): 1356–1364. doi:10.1056/NEJM2003ra020003
4. Dorsey ER, Constantinescu R, Thompson JP, et al. Projected number of people with Parkinson disease in the most populous nations, 2005 through 2030. *Neurology* 2007; 68(5): 384–386. doi:10.1212/01.wnl.0000247740.47667.03
5. Frei K, Truong DD. Hallucinations and the spectrum of psychosis in Parkinson's disease. *J Neurol Sci.* 2017; 374: 56–62. doi:10.1016/j.jns.2017.01.014
6. Weil RS, Reeves S. Hallucinations in Parkinson's disease: New insights into mechanisms and treatments. *Adv Clin Neurosci Rehabil ACNR* 2020; 19(4): ONNS5189. doi:10.47795/ONNS5189
7. Williams-Gray CH, Foltynie T, Lewis SJG, Barker RA. Cognitive deficits and psychosis in Parkinson's disease: A review of pathophysiology and therapeutic options. *CNS Drugs* 2006; 20(6): 477505. doi:10.2165/00023210-200620060-00004
8. Schrag A, Hovris A, Morley D, Quinn N, Jahanshahi M. Caregiver-burden in Parkinson's disease is closely associated with psychiatric symptoms, falls, and disability. *Parkinsonism Relat Disord.* 2006; 12(1): 35–41. doi:10.1016/j.parkreldis.2005.06.011
9. 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 Off J Mov Disord Soc.* 2007; 22(8): 1061–1068. doi:10.1002/mds.21382
10. Taddei RN, Cankaya S, Dhaliwal S, Chaudhuri KR. Management of psychosis in Parkinson's disease: Emphasizing clinical subtypes and pathophysiological mechanisms of the condition. *Park Dis.* 2017; 2017: 1–18. doi:10.1155/2017/3256542
11. Stang CD, Mullan AF, Camerucci E, et al. Incidence, prevalence, and mortality of psychosis associated with Parkinson's disease (1991–2010). *J Park Dis.* 2022; 12(4): 1319–1327. doi:10.3233/JPD213035
12. Chou KL, Messing S, Oakes D, Feldman PD, Breier A, Friedman JH. Drug-induced psychosis in Parkinson disease: Phenomenology and correlations among psychosis rating instruments. *Clin Neuropharmacol.* 2005; 28(5): 215–219. doi:10.1097/01.wnf.0000180228.77802.32
13. Williams DR, Lees AJ. Visual hallucinations in the diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: A retrospective autopsy study. *Lancet Neurol.* 2005; 4(10): 605–610. doi:10.1016/S1474-4422(05)70146-0
14. Fénelon G, Mahieux F, Huon R, Ziegler M. Hallucinations in Parkinson's disease: Prevalence, phenomenology and risk factors. *Brain J Neurol.* 2000; 123 (Pt 4): 733–745. doi:10.1093/brain/123.4.733
15. Pagonabarraga J, Martinez-Horta S, Fernández de Bobadilla R, et al. Minor hallucinations occur in drug-naïve Parkinson's disease patients, even from the premotor phase. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc.* 2016; 31(1): 45–52. doi:10.1002/mds.26432
16. Frank MJ, Seeberger LC, O'Reilly RC. By carrot or by stick: Cognitive reinforcement learning in parkinsonism. *Science.* 2004; 306(5703): 1940–1943. doi:10.1126/science.1102941
17. Wolters EC. Intrinsic and extrinsic psychosis in Parkinson's disease. *J Neurol.* 2001; 248 Suppl 3: III22–27. doi:10.1007/pl00007822

18. Birkmayer W, Riederer P. Responsibility of extrastriatal areas for the appearance of psychotic symptoms (Clinical and biochemical human post-mortem findings). *J Neural Transm.* 1975; 37(2): 175-182. doi:10.1007/BF01663632
19. Perry EK, Marshall E, Kerwin J, et al. Evidence of a monoaminergic-cholinergic imbalance related to visual hallucinations in Lewy body dementia. *J Neurochem.* 1990; 55(4): 1454–1456. doi:10.1111/j.1471-4159.1990.tb03162.x
20. Stahl SM. Parkinson's disease psychosis as a serotonin-dopamine imbalance syndrome. *CNS Spectr.* 2016; 21(5): 355–359. doi:10.1017/S1092852916000602
21. Kapur S, Seeman P. Does fast dissociation from the dopamine d(2) receptor explain the action of atypical antipsychotics?: A new hypothesis. *Am J Psychiatry* 2001; 158(3): 360–369. doi:10.1176/appi.ajp.158.3.360
22. Huot P, Johnston TH, Darr T, et al. Increased 5-HT_{2A} receptors in the temporal cortex of parkinsonian patients with visual hallucinations. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc.* 2010; 25(10): 1399-1408. doi:10.1002/mds.23083
23. Carta M, Carlsson T, Kirik D, Björklund A. Dopamine released from 5-HT terminals is the cause of L-DOPA-induced dyskinesia in parkinsonian rats. *Brain J Neurol.* 2007; 130(Pt 7): 1819–1833. doi:10.1093/brain/awm082
24. Sawada H, Oeda T, Yamamoto K, et al. Trigger medications and patient-related risk factors for Parkinson disease psychosis requiring anti-psychotic drugs: A retrospective cohort study. *BMC Neurol.* 2013; 13: 145. doi:10.1186/1471-2377-13-145
25. Perry EK, Perry RH. Acetylcholine and hallucinations: Disease-related compared to drug-induced alterations in human consciousness. *Brain Cogn.* 1995; 28(3): 240–258. doi:10.1006/brcg.1995.1255
26. Housden CR, O'Sullivan SS, Joyce EM, Lees AJ, Roiser JP. Intact reward learning but elevated delay discounting in Parkinson's disease patients with impulsive-compulsive spectrum behaviors. *Neuropsychopharmacol Off Publ Am Coll Neuropsychopharmacol.* 2010; 35(11): 2155–2164. doi:10.1038/npp.2010.84
27. Goetz CG, Tanner CM, Klawans HL. Pharmacology of hallucinations induced by long-term drug therapy. *Am J Psychiatry* 1982; 139(4): 494–497. doi:10.1176/ajp.139.4.494
28. Janzen J, van 't Ent D, Lemstra AW, Berendse HW, Barkhof F, Foncke EMJ. The pedunculopontine nucleus is related to visual hallucinations in Parkinson's disease: Preliminary results of a voxel-based morphometry study. *J Neurol.* 2012; 259(1): 147–154. doi:10.1007/s00415-011-6149-z
29. Riederer P, Lange KW, Kornhuber J, Danielczyk W. Glutamatergic-dopaminergic balance in the brain. Its importance in motor disorders and schizophrenia. *Arzneimittelforschung.* 1992; 42(2A): 265-268.
30. Lenka A, Ingallhalikar M, Shah A, et al. Abnormalities in the white matter tracts in patients with Parkinson disease and psychosis. *Neurology* 2020; 94(18): e1876–e1884. doi:10.1212/WNL.0000000000009363
31. de la Riva P, Smith K, Xie SX, Weintraub D. Course of psychiatric symptoms and global cognition in early Parkinson disease. *Neurology* 2014; 83(12): 1096–1103. doi:10.1212/WNL.0000000000000801
32. Meppelink AM, de Jong BM, Renken R, Leenders KL, Cornelissen FW, van Laar T. Impaired visual processing preceding image recognition in Parkinson's disease patients with visual hallucinations. *Brain J Neurol.* 2009; 132(Pt 11): 2980–2993. doi:10.1093/brain/awp223
33. Gordon PC, Rocha MSG, Kauark RG, et al. Validation of the National Institute of Neurological Disorders and Stroke Criteria for Psychosis in Parkinson Disease. *Am J Geriatr Psychiatry Off J Am Assoc Geriatr Psychiatry* 2017; 25(1): 73–80. doi:10.1016/j.jagp.2016.08.011
34. Lenka A, Gomathinayagam V, Bahroo L. Approach to the management of psychosis in Parkinson's disease. *Ann Mov Disord.* 2019; 2(3): 83. doi:10.4103/AOMD.AOMD_27_19
35. Segal GS, Xie SJ, Paracha SUR, Grossberg GT. Psychosis in Parkinson's Disease: Current Treatment Options and Impact on Patients and Caregivers. *J Geriatr Psychiatry Neurol.* 2021; 34(4): 274-279. doi:10.1177/08919887211018280
36. Chaudhuri KR, Martinez-Martin P, Brown RG, et al. The metric properties of a novel non-motor symptoms scale for Parkinson's disease: Results from an international pilot study. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc.* 2007; 22(13): 1901–1911. doi:10.1002/mds.21596
37. Voss T, Bahr D, Cummings J, Mills R, Ravina B, Williams H. Performance of a shortened Scale for Assessment of Positive Symptoms for Parkinson's disease psychosis. *Parkinsonism Relat Disord.* 2013; 19(3): 295–299. doi:10.1016/j.parkreldis.2012.10.022

38. Sawada H, Oeda T. Protocol for a randomised controlled trial: Efficacy of donepezil against psychosis in Parkinson's disease (EDAP). *BMJ Open*. 2013; 3(9): e003533. doi:10.1136/bmjopen-2013003533
39. Goetz CG, Fahn S, Martinez-Martin P, et al. Movement Disorder Society-sponsored revision of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS): Process, format, and clinimetric testing plan. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc*. 2007; 22(1): 41–47. doi:10.1002/mds.21198
40. Rodríguez-Violante M, Cervantes-Arriaga A, Velázquez-Osuna S, et al. Independent validation of the SEND-PD and correlation with the MDS-UPDRS Part IA. *Park Dis*. 2014; 2014: 260485. doi:10.1155/2014/260485
41. Thomsen TR, Panisset M, Suchowersky O, Goodridge A, Mendis T, Lang AE. Impact of standard of care for psychosis in Parkinson disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2008; 79(12): 1413–1415. doi:10.1136/jnnp.2008.153163
42. Fernandez HH, Trieschmann ME, Friedman JH. Aripiprazole for drug-induced psychosis in Parkinson disease: Preliminary experience. *Clin Neuropharmacol*. 2004; 27(1): 4–5. doi:10.1097/00002826-200401000-00003
43. Wu CS, Tsai YT, Tsai HJ. Antipsychotic drugs and the risk of ventricular arrhythmia and/or sudden cardiac death: A nation-wide case-crossover study. *J Am Heart Assoc*. 2015; 4(2): e001568. doi:10.1161/JAHA.114.001568
44. McKeith I, Mintzer J, Aarsland D, et al. Dementia with Lewy bodies. *Lancet Neurol*. 2004; 3(1): 19–28. doi:10.1016/s1474-4422(03)00619-7
45. Sanagawa A, Shiraishi N, Sekiguchi F, Akechi T, Kimura K. Successful Use of brexpiprazole for Parkinson's disease psychosis without adverse effects: A case report. *J Clin Psychopharmacol*. 2019; 39(6): 685–687. doi:10.1097/JCP.0000000000001127
46. Thomas AA, Friedman JH. Current use of clozapine in Parkinson disease and related disorders. *Clin Neuropharmacol*. 2010; 33(1): 14–16. doi:10.1097/WNF.0b013e3181c47168
47. Miyasaki JM, Shannon K, Voon V, et al. 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(7): 9961002. doi:10.1212/01.wnl.0000215428.46057.3d
48. Clozapine in drug-induced psychosis in Parkinson's disease. The French Clozapine Parkinson Study Group. *Lancet Lond Engl*. 1999; 353(9169): 2041–2042.
49. Kapur S, Seeman P. Antipsychotic agents differ in how fast they come off the dopamine D2 receptors. Implications for atypical antipsychotic action. *J Psychiatry Neurosci JPN*. 2000; 25(2): 161–166.
50. 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: 37.
51. Yuen JWY, Kim DD, Procyshyn RM, White RF, Honer WG, Barr AM. Clozapine-induced cardiovascular side effects and autonomic dysfunction: A systematic review. *Front Neurosci*. 2018; 12: 203. doi:10.3389/fnins.2018.00203
52. Richelson E. Preclinical pharmacology of neuroleptics: Focus on new generation compounds. *J Clin Psychiatry* 1996; 57 Suppl 11: 4–11.
53. Shotbolt P, Samuel M, David A. Quetiapine in the treatment of psychosis in Parkinson's disease. *Ther Adv Neurol Disord*. 2010; 3(6): 339–350. doi:10.1177/1756285610389656
54. Herzog J, Reiff J, Krack P, et al. Manic episode with psychotic symptoms induced by subthalamic nucleus stimulation in a patient with Parkinson's disease. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc*. 2003; 18(11): 1382–1384. doi:10.1002/mds.10530
55. Ondo WG, Tintner R, Vounig KD, Lai D, Ringholz G. Double-blind, placebo-controlled, unforced titration parallel trial of quetiapine for dopaminergic-induced hallucinations in Parkinson's disease. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc*. 2005; 20(8): 958–963. doi:10.1002/mds.20474
56. Merims D, Balas M, Peretz C, Shabtai H, Giladi N. Rater-blinded, prospective comparison: Quetiapine versus clozapine for Parkinson's disease psychosis. *Clin Neuropharmacol*. 2006; 29(6): 331337. doi:10.1097/01.WNF.0000236769.31279.19
57. Morgante L, Epifanio A, Spina E, et al. Quetiapine and clozapine in parkinsonian patients with dopaminergic psychosis. *Clin Neuropharmacol*. 2004; 27(4): 153–156. doi:10.1097/01.wnf.0000136891.17006.ec

58. Marek GJ, Carpenter LL, McDougale CJ, Price LH. Synergistic action of 5-HT_{2A} antagonists and selective serotonin reuptake inhibitors in neuropsychiatric disorders. *Neuropsychopharmacol Off Publ Am Coll Neuropsychopharmacol*. 2003; 28(2): 402–412. doi:10.1038/sj.npp.1300057
59. Hamadjida A, Nuara SG, Gourdon JC, Huot P. The effect of mianserin on the severity of psychosis and dyskinesia in the parkinsonian marmoset. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2018; 81: 367–371. doi:10.1016/j.pnpbp.2017.09.001
60. Hamadjida A, Nuara SG, Veyres N, et al. The effect of mirtazapine on dopaminergic psychosis and dyskinesia in the parkinsonian marmoset. *Psychopharmacology (Berl)*. 2017; 234(6): 905–911. doi:10.1007/s00213-017-4530-z
61. Godschalx-Dekker JA, Siegers HP. Reduction of parkinsonism and psychosis with mirtazapine: A case report. *Pharmacopsychiatry* 2014; 47(3): 81–83. doi:10.1055/s-0034-1367014
62. Weiner DM, Burstein ES, Nash N, et al. 5-hydroxytryptamine_{2A} receptor inverse agonists as antipsychotics. *J Pharmacol Exp Ther*. 2001; 299(1): 268–276.
63. Vanover KE, Weiner DM, Makhay M, et al. Pharmacological and behavioral profile of N-(4-fluorophenylmethyl)-N-(1-methylpiperidin-4-yl)-N'-(4-(2-methylpropyloxy)phenylmethyl) carbamide (2R,3R)-dihydroxybutanedioate (2:1) (ACP-103), a novel 5-hydroxytryptamine(2A) receptor inverse agonist. *J Pharmacol Exp Ther*. 2006; 317(2): 910–918. doi:10.1124/jpet.105.097006
64. Cummings J, Isaacson S, Mills R, et al. Pimavanserin for patients with Parkinson's disease psychosis: A randomised, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet Lond Engl*. 2014; 383(9916): 533–540. doi:10.1016/S0140-6736(13)62106-6
65. Yasue I, Matsunaga S, Kishi T, Fujita K, Iwata N. Serotonin 2A receptor inverse agonist as a treatment for Parkinson's disease psychosis: A systematic review and meta-analysis of serotonin 2A receptor negative modulators. *J Alzheimers Dis JAD*. 2016; 50(3): 733–740. doi:10.3233/JAD-150818
66. Dubois B, Tolosa E, Katzenschlager R, et al. Donepezil in Parkinson's disease dementia: A randomized, double-blind efficacy and safety study. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc*. 2012; 27(10): 12301238. doi:10.1002/mds.25098
67. Reading PJ, Luce AK, McKeith IG. Rivastigmine in the treatment of parkinsonian psychosis and cognitive impairment: Preliminary findings from an open trial. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc*. 2001; 16(6): 1171–1174. doi:10.1002/mds.1204
68. 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(5): 258–264. doi:10.1185/030079902125000813
69. Espay AJ, Guskey MT, Norton JC, et al. Pimavanserin for Parkinson's disease psychosis: Effects stratified by baseline cognition and use of cognitive-enhancing medications. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc*. 2018; 33(11): 1769–1776. doi:10.1002/mds.27488
70. Voon V, Fox S, Butler TR, Lang AE. Antidepressants and psychosis in Parkinson disease: A case series. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2007; 22(6): 601–604. doi:10.1002/gps.1764
71. Meco G, Bernardi S. Antidepressant use in treatment of psychosis with comorbid depression in Parkinson's disease. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2007; 31(1): 311–313. doi:10.1016/j.pnpbp.2006.06.016
72. Abe K, Chiba Y, Katsuse O, Hirayasu Y. A Case of Parkinson disease with both visual hallucination and pain improved by gabapentin. *Clin Neuropharmacol*. 2016; 39(1): 55–56. doi:10.1097/WNF.0000000000000122
73. Usui C, Hatta K, Doi N, et al. Improvements in both psychosis and motor signs in Parkinson's disease, and changes in regional cerebral blood flow after electroconvulsive therapy. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2011; 35(7): 1704–1708. doi:10.1016/j.pnpbp.2011.05.003
74. Ueda S, Koyama K, Okubo Y. Marked improvement of psychotic symptoms after electroconvulsive therapy in Parkinson disease. *J ECT* 2010; 26(2): 111–115. doi:10.1097/YCT.0b013e3181c18a3d
75. Takamiya A, Seki M, Kudo S, et al. Electroconvulsive therapy for Parkinson's disease: A systematic review and meta-analysis. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc*. 2021; 36(1): 50–58. doi:10.1002/mds.28335
76. Kirov K, Rachev I. [Case of successful electroshock therapy of psychosis in postencephalitis parkinsonism]. *Suvr Med (Sofia)* 1956; 7(5): 89–93.

77. Hanin B, Lerner Y, Srour N. An unusual effect of ECT on drug-induced parkinsonism and tardive dystonia. *Convuls Ther.* 1995; 11(4): 271–274.
78. Chen CC, Lee ST, Wu T, Chen CJ, Chen MC, Lu CS. Short-term effect of bilateral subthalamic stimulation for advanced Parkinson's disease. *Chang Gung Med J.* 2003; 26(5): 344–351.
79. Herzog J, Volkmann J, Krack P, et al. Two-year follow-up of subthalamic deep brain stimulation in Parkinson's disease. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc.* 2003; 18(11): 1332–1337. doi:10.1002/mds.10518
80. Muralidharan K, Thimmaiah R, Chakraborty V, Jain S. Bifrontal ECT for drug-induced psychosis in Parkinson's disease. *Indian J Psychiatry* 2011; 53(2): 156–158. doi:10.4103/0019-5545.82549
81. Hanoğlu T, Hanoğlu L, Güntekin B, Aktürk T, Yulug B. The therapeutic role of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in parkinsonian visual hallucinations: Electrophysiological correlates. *J Clin Neurosci Off J Neurosurg Soc Australas* 2019; 69: 281–284. doi:10.1016/j.jocn.2019.08.002
82. Pahwa R, Isaacson SH, Small GW, Torres-Yaghi Y, Pagan F, Sabbagh M. Screening, diagnosis, and management of Parkinson's disease psychosis: Recommendations from an expert panel. *Neurol Ther.* 2022; 11(4): 1571–1582. doi:10.1007/s40120-022-00388-y