

De Ziekte van Parkinson en Psychose

Welkom!

Op deze pagina kunt u informatie vinden over de ziekte van Parkinson en de relatie tussen de ziekte van Parkinson en psychosen. De ziekte van Parkinson is een progressieve neurodegeneratieve ziekte van het centrale zenuwstelsel met veel motorische symptomen.

Deze ziekte gaat regelmatig gepaard met symptomen van psychosen, al dan niet geïnduceerd door medicatie. De behandeling en interactie van de ziekte van Parkinson en psychosen is ingewikkeld. Op deze WIKI-pagina wordt een overzicht gegeven van de ziekte van Parkinson, een psychose en de interactie tussen deze twee.

Deze WIKI is opgesteld voor zorgprofessionals, patiënten, hun naasten en andere geïnteresseerden. De gegeven informatie dient niet als vervanging van professionele hulpverlening.

De WIKI is opgesteld door studenten van de Master Medische Psychologie aan Tilburg University, voor de cursus Psychofarmacologie. Er kunnen geen rechten ontleend worden aan deze pagina.

Inhoudsopgave

| | |
|--|-----------|
| 1. De ziekte van Parkinson | 3 |
| 1.1 <i>Algemene beschrijving</i> | 3 |
| 1.1.1 <i>Epidemiologie</i> | 3 |
| 1.1.2 <i>De prognose</i> | 3 |
| 1.2 <i>Behandeling van de ziekte van Parkinson</i> | 4 |
| 1.2.1 <i>Medicamenteuze behandeling</i> | 4 |
| 1.2.2 <i>Levodopa</i> | 5 |
| 1.2.3 <i>MAO-B-remmers</i> | 5 |
| 1.2.4 <i>COMT-remmers</i> | 5 |
| 1.2.5 <i>Decarboxylaseremmers</i> | 6 |
| 1.2.6 <i>Dopamine-agonisten</i> | 6 |
| 2. Psychose | 7 |
| 2.1 <i>Algemene beschrijving</i> | 7 |
| 2.1.1 <i>Psychose bij de ziekte van Parkinson</i> | 7 |
| 2.1.2 <i>Epidemiologie</i> | 8 |
| 2.1.3 <i>Prognose</i> | 8 |
| 2.2 <i>Medicamenteuze behandeling psychose</i> | 8 |
| 2.2.1 <i>Antipsychotica</i> | 8 |
| 2.2.2 <i>Atypische antipsychotica</i> | 9 |
| 2.2.3 <i>Klassieke antipsychotica</i> | 9 |
| 2.2.4 <i>Benzodiazepinen</i> | 10 |
| 2.2.5 <i>Bijwerkingen van medicatie</i> | 10 |
| 3. De interactie tussen de ziekte van Parkinson en psychose | 11 |
| 3.1 <i>Combinatie ziekte van Parkinson en psychosen</i> | 11 |
| 3.2 <i>Problemen en aandachtspunten</i> | 11 |
| 3.2.1 <i>Specifieke Problemen</i> | 11 |
| 3.2.2 <i>Aandachtspunten en risicofactoren</i> | 12 |
| 3.3 <i>Differentiaaldiagnose</i> | 12 |
| 3.4 <i>Behandeling van psychosen bij de ziekte van Parkinson</i> | 13 |
| 3.4.1 <i>Atypische antipsychotica</i> | 14 |
| 3.4.2 <i>Clozapine</i> | 14 |
| 3.4.3 <i>Quetiapine</i> | 14 |
| 3.4.4 <i>Pimavanserin</i> | 15 |
| 3.4.5 <i>Andere behandelmethoden dan medicatie</i> | 15 |
| 4. Conclusie | 16 |
| Referenties | 17 |

1. De ziekte van Parkinson

1.1 Algemene beschrijving

In 1817 verscheen het inmiddels beroemde werk 'An Essay on the Shaking Palsy' van James Parkinson, een verhaal over schudverlamming. Hierin beschreef de Engelse arts de ziekte van Parkinson als een van de eersten (1). Nu, meer dan 200 jaar later en vele onderzoeken verder, is er al veel meer over bekend. De ziekte van Parkinson is een langzaam progressieve neurodegeneratieve ziekte van het centrale zenuwstelsel. Het klinische beeld kent vele variaties, omdat er meerdere oorzaken voor de ziekte van Parkinson zijn aan te wijzen. Iedere patiënt heeft dus zijn/haar eigen ziekte van Parkinson. Patiënten hebben last van zowel motorische- als niet-motorische verschijnselen, zoals trillen (tremor) van de handen, benen, kin of tong, vastgenageld staan aan de grond (freezing), stijfheid van de spieren (rigiditeit), geen initiatief meer nemen, geheugen- en concentratiestoornissen, hallucinaties (het waarnemen van dingen die er niet echt zijn), depressies en angst- en slaapstoornissen (2,3). Neuropathologisch kenmerkt de ziekte zich door degeneratie van neuronen in specifieke regio's van de hersenen, waaronder de dopaminerge neuronen in de pars compacta van de substantia nigra (4). Dopaminerge neuronen maken dopamine aan waardoor bij degeneratie er een tekort aan dopamine ontstaat, wat het klinische beeld veroorzaakt.

1.1.1 Epidemiologie

In 2020 waren er in Nederland ruim 52.700 mensen met parkinsonisme (verzamelterm voor de symptomen die mensen met de ziekte van Parkinson kunnen hebben): 31.900 mannen en 20.800 vrouwen (5). Dit komt neer op 3,7 per 1.000 mannen en 2,4 per 1.000 vrouwen. Naar schatting zijn dit 5.200 patiënten meer dan het jaar ervoor. Dit komt overeen met 0,4 nieuwe patiënten per 1.000 mannen en 0,2 per 1.000 vrouwen. Deze getallen betreffen alle vormen van parkinsonisme, waarvan de ziekte van Parkinson het grootste deel omvat (5). Onder de leeftijd van 50 jaar komt parkinsonisme nauwelijks voor, maar vanaf deze leeftijd nemen de incidentie en prevalentie gestaag toe. Gevorderde leeftijd is dan dus ook een belangrijke risicofactor.

1.1.2 De prognose

Zoals eerder benoemd is de ziekte van Parkinson een progressief verlopende ziekte. De gemiddelde ziekteduur is ongeveer vijftien jaar en is grofweg in te delen in drie fases. De beginfase duurt enkele jaren. Klachten als beven, stijfheid en bewegingstraagheid zijn in deze fase vaak (nog) redelijk stabiel en goed onder controle te houden met medicatie (6). In de middenfase werkt medicatie vaak niet meer naar behoren. De gevolgen hiervan zijn dyskinesieën (abnormale onwillekeurige bewegingen) en responsfluctuaties (7). Responsfluctuaties zijn afwisselende periodes waarin de patiënt meer of minder last heeft van de symptomen zoals stijfheid en traagheid, door de fluctuerende werkzaamheid van het medicijn levodopa. Wanneer een patiënt meer klachten ervaart door de verminderde werkzaamheid van levodopa, wordt dit 'off-tijd' genoemd. Daarentegen, de 'on-tijd' is wanneer levodopa beter werkzaam is (8). In de laatste fase komen de psychiatrische symptomen om de hoek kijken. Patiënten krijgen onder andere te maken met psychosen of de ontwikkeling van dementie (9). Meestal overlijden patiënten als gevolg van het hebben van meerdere aandoeningen tegelijkertijd, niet enkel en alleen aan de ziekte van Parkinson zelf. Psychosen en dementie zijn bekende voorbeelden van bijkomende aandoeningen die onafhankelijk een verhoogde mortaliteit bij de ziekte van Parkinson voorspellen. Tenslotte verhogen ook motorische complicaties het risico op overlijden bij patiënten met de ziekte van Parkinson (4,10).

De prognose van de ziekte van Parkinson hangt echter ook af van het type. De ziekte van Parkinson kan namelijk grofweg verdeeld worden in twee typen: het ‘*postural imbalance and gait disorder type*’ (PIGD) en het ‘*tremordominante type*’ (TD). Bij het PIGD-type spelen balans-, houdings- en loopstoornissen de grootste rol. Ook komt dit type vaker voor bij de oudere patiënten, heeft het een slechtere prognose en is er een groter risico op het ontwikkelen van dementie. Bij het TD-type ervaren patiënten meer tremor dan enig ander motorisch symptoom. Ook hebben deze patiënten vaak minder ernstige cognitieve achteruitgang. Het TD-type kan echter na verloop van tijd ook overgaan in het PIGD-type (9,11).

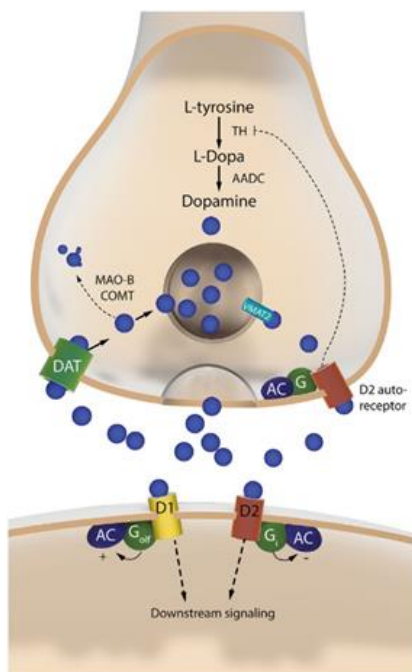
1.2 Behandeling van de ziekte van Parkinson

1.2.1 Medicamenteuze behandeling

De medicijnen bij de ziekte van Parkinson kunnen de patiënt niet genezen of het ziekteproces vertragen, maar zijn gericht op symptoombestrijding. Er wordt gestart met medicatie op het moment dat patiënten in het dagelijks leven belemmerd worden door symptomen. De medicamenteuze behandeling van de ziekte van Parkinson bestaat voornamelijk uit levodopa en dopamine-agonisten. Dit geldt voor de vroege en late fase van de ziekte. Zowel levodopa als dopamine-agonisten zijn werkzaam voor de behandeling van motorische symptomen, omdat ze het tekort aan dopamine aanvullen of de dopaminereceptoren stimuleren. Andere medicijnen zoals COMT-remmers kunnen een indirect effect hebben op het dopaminetekort (12). Figuur 1 toont de werking van levodopa op dopamine en hoe medicatie zoals MAO-B-remmers en COMT-remmers inwerken op de dopaminereceptoren en daarmee de concentratie dopamine. Daarnaast worden alle medicatie en bijwerkingen hiervan samengevat in tabel 1.

Figuur 1

De Werking van Medicatie op Dopamine



Noot. Een synaps die een rol speelt in de informatieoverdracht en zich bevindt in de hersenen is vergroot afgebeeld. Allereerst is te zien dat levodopa wordt omgezet in dopamine, en zo dus zorgt voor een toename van dopamine in het brein. Verder is links in de afbeelding te zien dat MAO-B en COMT, dopamine weer afbreken. Als MAO-B en COMT worden geremd door middel van medicatie, zal er netto meer dopamine overblijven. Tot slot stimuleren dopamine

agonisten de D2-receptor, welke onderaan in de afbeelding te zien zijn (13). Overgenomen uit *Frontiers in Neurology* van M.A. Cenci, 2014 (<https://doi.org/10.3389/fneur.2014.00242>). Copyright 2014, Cenci.

1.2.2 Levodopa

Levodopa verhoogt de concentratie dopamine. De begintosering van levodopa bestaat meestal uit 2-3 maal daags 62.5 mg. De dosering kan opgehoogd worden als de symptomen verergeren (14). Echter, dit gaat samen met bijwerkingen. In het begin zijn misselijkheid en het lager worden van de bloeddruk en verandering van houding (orthostase) de meest voorkomende bijwerkingen. Deze klachten zijn te behandelen met Domperidon, welke de beweging van de maag en darmen stimuleert (12). Verder kunnen dyskinesieën zowel vroeg als laat in de behandeling optreden. Dit is dosis-afhankelijk: hoe hoger de dosis, des te meer kans op deze onwillekeurige bewegingen. Bij de ziekte van Parkinson zijn de kernsymptomen tremor, stijfheid en bradykinesie (langzame bewegingen) door een tekort aan dopamine. Soms kan het dus voorkomen dat de hersenen niet goed kunnen omgaan met de plotselinge stijging van dopamine door de medicatie, waardoor het tegenovergestelde effect optreedt: dyskinesie (8,15). Hetzelfde principe geldt voor de bijwerking hallucinaties (16).

Na een aantal jaar gebruik van levodopa kunnen responsfluctuaties optreden. De periodes van goede werkzaamheid van levodopa wisselen zich af met periodes van slechte werkzaamheid. Dit gaat samen met meer en minder symptomen. De responsfluctuaties ontstaan meestal een aantal jaar na gebruik van levodopa. Na verloop van tijd zullen de off-periodes steeds langer worden met meer dyskinesieën en de patiënt komt steeds korter in de on-fase (8). Deze responsfluctuaties kunnen worden verminderd door aanpassingen in de dosering van levodopa of het toevoegen van andere medicijnen. Andere medicijnen zijn bijvoorbeeld MAO-B-remmers en COMT-remmers welke effectief zijn als aanvullende behandeling. De keuze per medicijn is afhankelijk van de individuele patiënt (14).

1.2.3 MAO-B-remmers

MAO (monoamine-oxidase) -remmers hebben een werking op monoamine-oxidase, een enzym dat verantwoordelijk is voor de afbraak van monoaminen. MAO-B-remmers specifiek reduceren selectief het enzym monoamine-oxidase-B (17). De afbraak van dopamine wordt hiermee geremd. Hierdoor wordt de concentratie dopamine verhoogd waardoor het langer aanwezig en werkzaam is. In een vroeg stadium stelt het de start met levodopa uit en vermindert het de motorische fluctuaties. In een later stadium hebben MAO-B-remmers een positief effect op de responsfluctuaties, omdat het de werking van levodopa versterkt en het geeft een toename van on-tijd zonder dyskinesie. Echter, door het versterken van de werking van levodopa zorgen MAO-B-remmers ook voor bijwerkingen zoals misselijkheid, hallucinaties en stoornissen in impulsbeheersing (17).

1.2.4 COMT-remmers

COMT (catechol-O-methyltransferase) is een enzym dat levodopa afbreekt. Een COMT-remmer is een stof die dit proces tegengaat en dus de omzetting van levodopa in het bloed tegengaat (18). Hierdoor is er meer levodopa beschikbaar voor transport naar de hersenen. De werking van levodopa is daardoor iets sterker en langer. Bijwerkingen van COMT-remmers zijn onder andere maag- en darmklachten, wanen (verkeerde gedachten of ideeën over gebeurtenissen in de realiteit), hallucinaties, dyskinesieën, misselijkheid en slaperigheid/vermoeidheid (18).

1.2.5 Decarboxylaseremmers

Bij ouderen wordt geadviseerd levodopa te combineren met decarboxylaseremmers (12). Dit wordt geadviseerd omdat het risico op psychiatrische bijwerkingen zoals hallucinaties en impulscontrolestoornissen, maar ook hypotensie en slaperigheid door dopamine-agonisten bij ouderen groter is. Dit remt het enzym decarboxylase. Hierdoor wordt de omzetting van levodopa in dopamine geremd en blijft er meer dopamine beschikbaar voor transport naar de hersenen (15).

1.2.6 Dopamine-agonisten

De dopamine-agonisten zoals Pramipexol en Ropinirol stimuleren de dopaminereceptoren, waaronder de dopamine type 2 (D2)-receptor. Deze medicijnen zijn in vergelijking tot levodopa iets minder effectief, maar geven minder responsfluctuaties na langdurig gebruik. Net als levodopa zijn veel voorkomende bijwerkingen het verlagen van de bloeddruk en verandering van de houding. Ze veroorzaken ook meer psychiatrische bijwerkingen in vergelijking tot levodopa, maar geven mogelijk minder dyskinesie. Als de respons op dopamine-agonist op den duur afneemt, kan levodopa worden toegevoegd om een betere respons te krijgen (14).

Tabel 1

Bijwerkingen van Medicatie voor de Ziekte van Parkinson

| Soort | Subtypen | Frequente bijwerkingen |
|---------------|------------------------------------|---|
| Levodopa | - | Onwillekeurige bewegingen zijn dosisafhankelijk, perioden van tremor en stijfheid, dyskinesie, anorexie, hoofdpijn, spierkrampen, psychische stoornissen zoals hallucinaties, verwardheid, slaperigheid overdag, plotselinge slaapaanvallen, duizeligheid, nachtmerrie, slapeloosheid, depressie, pijn op de borst, hartkloppingen, misselijkheid, braken, diarree. |
| MAO-B-remmers | Rasagiline, Safinamide, Selegiline | Door versterking van de bijwerkingen van levodopa: dyskinesie, misselijkheid, hallucinaties, verwarring, levendige dromen, stoornissen in impulsbeheersing zoals gokgedrag, hyperseksualiteit, dwangmatig winkelen of compulsief eetgedrag maar ook hoofdpijn. |
| COMT-remmers | Entacapon, Tolcapon | Dyskinesie, misselijkheid, slaperigheid, vermoeidheid, hallucinaties, levendige dromen en stoornissen in impulsbeheersing zoals gokgedrag, hyperseksualiteit, dwangmatig winkelen of compulsief eetgedrag. |

| | | |
|----------------------|--|--|
| Decarboxylaseremmers | Benserazide, Carbidopa | In combinatie met levodopa: misselijkheid, verlaging van bloeddruk, vermoeidheid en overmatige slaperigheid, hallucinaties en verwarring en bij langdurig gebruik motorische complicaties. |
| Dopamine-agonisten | Apomorfine, Bromocriptine, Pramipexol, Ropinirol, Rotigotine | Misselijkheid, verlaging van bloeddruk, vermoeidheid en overmatige slaperigheid, hallucinaties en verwarring, stoornissen in impulsbeheersing zoals gokgedrag, hyperseksualiteit, dwangmatig winkelen en compulsief eetgedrag en dyskinesie. |

2. Psychose

2.1 Algemene beschrijving

2.1.1 Psychose bij de ziekte van Parkinson

Patiënten met de ziekte van Parkinson ervaren in het verloop van de ziekte naast lichamelijke klachten ook verscheidene psychische en cognitieve klachten waaronder apathie, cognitieve beperkingen en dementie, slaap-, stemmings-, impulscontrole-, en angststoornissen (19).

Daarnaast kunnen er ook psychotische verschijnselen optreden. In een psychose ervaart iemand de wereld anders, het is een toestand waarin iemand zijn grip op de werkelijkheid kwijt is. Denk hierbij aan hallucinaties, wanen (voornamelijk achterdocht) en/of een delier (plotselinge periode van verwardheid) (19).

Psychosen, visuele- en reukhallucinaties komen bij ongeveer 20-30% van de patiënten met de ziekte van Parkinson voor en met name visuele hallucinaties (20). Patiënten kunnen hier in verschillende mate last van hebben, soms kan het ook alleen in de nacht optreden.

Slaapproblemen en levendige dromen kunnen de eerste tekenen zijn van een psychose. Mensen die deze klachten ervaren kunnen soms heel goed beseffen dat de beelden niet echt zijn, maar ze kunnen er ook van overtuigd zijn dat het reëel is ondanks dat anderen het niet kunnen zien of horen (19).

Het optreden van een psychose bij de ziekte van Parkinson kan worden veroorzaakt door de ziekte zelf, het gebruik van bepaalde medicatie voor de ziekte van Parkinson en eventuele andere lichamelijke aandoeningen. De kans op het hebben van een psychose wordt vergroot door een hogere leeftijd, een langere ziekteduur, geheugenklachten en stoornissen in de aandacht en slechthoortheid (19). Echter, andere oorzaken van psychosen moeten eerst worden uitgesloten voordat de diagnose kan worden gesteld. Belangrijke differentiële diagnoses om te overwegen omvatten andere neurodegeneratieve ziekten, psychosen geassocieerd met de vele oorzaken van delirium, depressieve stoornissen, dopaminerge medicatie-bijwerkingen, andere drugsintoxicatie of ontwenningstoestanden en drugsmisbruik. Er is geen standaard richtlijn om een psychose bij de ziekte van Parkinson te diagnosticeren (21).

Voor de behandeling is het belangrijk om een onderscheid te maken tussen benigne hallucinaties en een psychose die gepaard gaat met angst of ernstige onrust (19). Bij een benigne hallucinatie is er vaak sprake van het zien van bijvoorbeeld dieren, schaduwen of mensen, waarbij de persoon zelf weet dat het niet echt is. Deze hallucinaties zijn dan niet beangstigend. Echter, bij een psychose hebben de hallucinaties een groot realiteitskarakter en kunnen wel beangstigend zijn voor de persoon. Achterdochtige waanideeën kunnen ontstaan bij een psychose, voorbeelden hiervan zijn de overtuigingen om vergiftigd of bespioneerd te worden. De psychotische klachten kunnen snel verminderen of verdwijnen door middel van aanpassing van de medicatie, behandeling van onderliggende lichamelijke processen of het starten van medicatie: antipsychotica (19).

2.1.2 Epidemiologie

Uit een studie is naar voren gekomen dat 17 tot 72% van de patiënten wordt getroffen door kleine verschijnselen zoals het gevoel van aanwezigheid en hallucinaties. Daarbij kan het levenslange risico op visuele hallucinaties oplopen tot 50%. Er werd een schatting gemaakt dat tot 60% van de patiënten binnen twaalf jaar na de diagnose van de ziekte van Parkinson een psychose zal ontwikkelen (20). De prevalentie van een psychose geïnduceerd door de ziekte van Parkinson varieert sterk. Dit komt onder andere doordat er geen vaste manier is om hier data over te verzamelen. Er is geen universeel geaccepteerde definitie van een psychose en de symptomen die hierbij gepaard gaan afgesproken. Daarnaast wordt er afgestaan op de patiënt en/of de mantelzorger zijn verhaal om een psychose te identificeren en te beoordelen. Patiënten melden deze symptomen vaak niet omdat het gepaard gaat met ontkenning, schaamte, maar soms ook een gebrek aan ziekte-inzicht (22).

2.1.3 Prognose

Het is vaak in de eindfase van de ziekte van Parkinson dat psychosen optreden. De ontwikkeling hiervan lijkt onder andere verband te houden met intrinsieke factoren, waaronder cognitieve achteruitgang, de aanwezigheid van depressie en het verouderingsproces zelf (23). Het is een erg wisselend beloop. Bij enkele patiënten kan dit in een keer heel snel gaan, terwijl het bij anderen kan uitspreiden over meerdere jaren. De hersenstructuren, zoals het limbisch systeem, zijn al zodanig zwaar aangetast dat het niet meer teruggedraaid kan worden. Medicatie helpt, maar de kans dat de psychose terugkomt is groot (20). Wanneer de psychosen optreden, hangt dit sterk samen met stress bij de mantelzorger, plaatsing in een verpleeghuis en uiteindelijk eerder overlijden van de patiënt (20).

2.2 Medicamenteuze behandeling psychose

2.2.1 Antipsychotica

Een antipsychoticum is een medicament dat bij een psychose kan worden ingezet voor het verminderen of verdwijnen van psychotische symptomen en/of onrust. Over het algemeen worden hallucinaties, wanen en angst gereduceerd door de werking van antipsychotica (24). Het Farmacotherapeutische Kompas beschrijft onderstaande geneesmiddelgroepen welke vervolgens verder worden uitgelegd (24):

1. Atypische antipsychotica
2. Klassieke antipsychotica
3. Benzodiazepine agonisten

2.2.2 Atypische antipsychotica

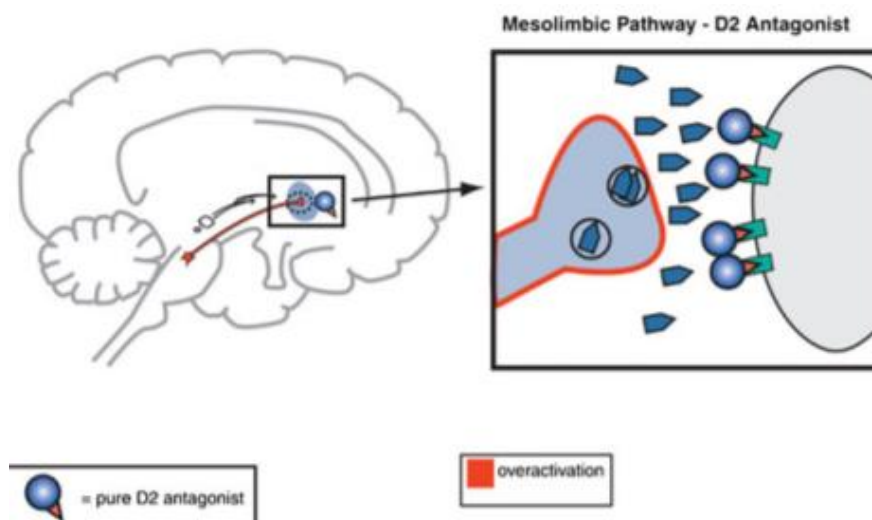
Atypische antipsychotica werken in op de informatieverwerking tussen hersencellen (25). De neurotransmitter dopamine lijkt een rol te spelen bij het ontstaan van een psychose. Het lijkt erop dat er bij een psychose sprake is van een overactief dopaminesysteem. Relatief eenvoudig gezegd speelt dopamine een rol bij het bepalen wat wel en wat niet belangrijk is; waar aandacht heen moet gaan. Bij een psychose komen er veel prikkels binnen, weet je minder goed wat wel en niet belangrijk is en kan de werkelijkheid anders worden beleefd (25,26).

Via een atypisch antipsychoticum kunnen dopamine D2-receptoren worden geblokkeerd, waardoor dopamine minder kan binden en het dopaminesysteem daarmee dus minder actief wordt (27). Deze dopamine D2-receptoren bevinden zich voornamelijk in het mesocorticale en limbische hersengebied, welke belangrijk zijn voor beloning en motivatie en cognitieve informatie, zoals concentratie en aandacht (25). In figuur 2 zijn de dopamine D2-receptoren in het mesocorticale- en limbische hersengebied met de werking van antipsychotica afgebeeld.

Atypische antipsychotica kunnen naast dopaminereceptoren ook serotonine type 2 (5HT₂)-receptoren in de prefrontale cortex blokkeren (27). Hier zal echter gefocust worden op de verandering van dopamine, gezien dit vaak de grootste rol speelt.

Figuur 2

De Werking van Antipsychotica op Dopaminereceptoren



Noot. Links zijn de hersenen weergegeven, met daarin het mesocorticale en limbische hersengebied omlijnt. In de rechterafbeelding is te zien hoe antipsychotica de dopamine D2-receptoren blokkeert, waardoor dopamine niet meer kan binden (28). Aangepast overgenomen uit Cambridge University Press van M. A. Cummings et al., 2019 (<https://doi.org/10.1017/S1092852919000841>). Copyright 2019, Cambridge University Press.

2.2.3 Klassieke antipsychotica

Klassieke antipsychotica blokkeren dopamine D2-receptoren in het mesocorticale en limbische hersengebied en de chemoreceptor-triggerzone (CTZ) (29). In principe is de werking hetzelfde als bij atypische antipsychotica. De indeling tussen atypische antipsychotica en klassieke antipsychotica is ontstaan na de introductie van Clozapine, dat toen in vergelijking tot andere middelen minder extrapiramidale bijwerkingen veroorzaakte (29). Extrapiramidale bijwerkingen zijn bijvoorbeeld acute dystonie (abnormale houdingen of

spasmen), acathisie (continue motorische onrust) en parkinsonisme. Middelen worden sindsdien ingedeeld op basis van de ernst van extrapiramidale bijwerkingen (EPS).

2.2.4 Benzodiazepinen

Het effect van een benzodiazepine is anti-epileptisch, angstreducerend, slaapbevorderend en spierrelaxerend. Dit is dus met name voor het verminderen van ernstige angst en onrust (30). Een benzodiazepine is een agonist, die inwerkt op benzodiazepinereceptoren in het GABA_A-receptor-chloride-ionofore complex (30). GABA heeft een remmende werking doordat het chloridekanalen opent, met als gevolg een hyperpolarisatie van het celmembraan. Een benzodiazepine agonist bindt aan een GABA_A-receptor, waarmee de remmende werking van GABA wordt versterkt (30).

2.2.5 Bijwerkingen van medicatie

Bijwerkingen zijn afhankelijk van verschillende factoren, zoals de individuele gevoeligheid voor het medicijn en het medicijn zelf (27,29,30). In tabel 2 zijn de belangrijkste bijwerkingen voor atypische antipsychotica, klassieke antipsychotica en benzodiazepinen vermeld.

Tabel 2

Bijwerkingen van Medicatie voor Psychose

| Soort | Subtypen | Frequente bijwerkingen |
|--------------------------|---|---|
| Atypische antipsychotica | Amisulpride, Aripiprazol, Brexpiprazol, Caripraziine, Clozapine, Lurasidon, Olanzapine, Paliperidon, Quetiapine, Risperidon, Sertindol, Sulpiride | Antihistaminerge bijwerkingen, zoals gewichtstoename en sedatie, afwijkingen in lipide- en glucosemetabolisme, Diabetes Mellitus type 2, (orthostatische) hypotensie, duizeligheid, tachycardie, palpitaties, anticholinerge bijwerkingen, zoals obstipatie, droge mond, wazig zien, urineretentie, extrapiramidale bijwerkingen, zoals parkinsonisme, acathisie, acute dystonie, seksuele disfunctie en dysforie. |
| Klassieke antipsychotica | Broomperidol, Chloorprotixeen, Flupentixol, Fluspirileen, Haloperidol, Penfluridol, Pimozide, Pipamperon, Zuclopentixol | Extrapiramidale bijwerkingen, zoals parkinsonisme, acathisie, acute dystonie, antihistaminerge bijwerkingen, zoals sedatie (vooral in het begin van de behandeling) en gewichtstoename (door verhoogde eetlust, bij langdurig gebruik), anticholinerge bijwerkingen, zoals droge mond, obstipatie, wazig zien, urineretentie, (orthostatische) hypotensie, duizeligheid, tachycardie, palpitaties, prolactine gerelateerde bijwerkingen, zoals amenorroe, galactorroe, seksuele disfunctie en dysforie. |

| | | |
|-----------------|--|--|
| Benzodiazepinen | Diazepam, Lorazepam, Midazolam, Oxazepam | Slaperigheid en sufheid overdag, vermoeidheid, verminderde alertheid, ongunstige effecten op de psychomotoriek, spierverslapping, duizeligheid, anterograde amnesie, verwardheid en desoriëntatie (m.n. ouderen), afhankelijkheid en onthoudingsverschijnselen, tolerantie voor het hypnotisch effect (na ca. 2 weken), paradoxale reacties zoals rusteloosheid, prikkelbaarheid, agressie, woede-uitbarstingen, nachtmerries, hallucinaties, psychosen (m.n. bij ouderen en kinderen) en afname REM-slaap en diepe slaap. |
|-----------------|--|--|

3. De interactie tussen de ziekte van Parkinson en psychose

3.1 Combinatie ziekte van Parkinson en psychosen

Op basis van bovenstaande informatie kunnen we stellen dat, hoewel de prevalentie van een psychose bij de ziekte van Parkinson sterk kan variëren, de combinatie van deze aandoeningen met regelmaat voor kan komen (21). De psychotische symptomen bij de ziekte van Parkinson gaan samen met een verminderde kwaliteit van leven en wordt geassocieerd met vroege sterfte. Ook zorgt het voor een toename in de benodigde mantelzorg (31).

Traditioneel werd een psychose bij patiënten met de ziekte van Parkinson beschouwd als een door dopaminerge geneesmiddelen veroorzaakt fenomeen, maar inmiddels is bekend dat factoren inherent aan het ziekteproces ook zelf hallucinaties en wanen veroorzaken (32). De onderliggende oorzaak van de psychosen is een complexe interactie tussen exogene factoren zoals medicatie en endogene factoren zoals de ziekte van Parkinson (31). Ook vordering van de ziekte en cognitieve beperkingen hebben invloed op de psychosen. Daarnaast zijn met behulp van verschillende studies mogelijke paden in het brein ontdekt met een verandering in het functioneren van de neurotransmitters dopamine, serotonine en acetylcholine (31). Dit leken voornamelijk paden te zijn die een rol spelen bij visuele informatieverwerking.

Overgestimuleerde mesocorticolimbische dopaminereceptoren veroorzaken psychosen bij de ziekte van Parkinson door interacties van het dopamine- en serotoninesysteem. Er is vaak een overstimulatie en ‘upregulatie’ van corticale 5-HT_{2A}-receptoren. Dit houdt in dat de activiteit, gevoeligheid of het aantal receptoren verhoogd is. Deze receptoren in de prefrontale cortex zijn vervolgens weer van invloed op projecties naar het ventrale striatum, een gebied in de hersenen die de afgifte van dopamine reguleert. De betrokkenheid van andere neurotransmitters en anatomische structuren is nog niet volledig bekend (21).

3.2 Problemen en aandachtspunten

3.2.1 Specifieke Problemen

De behandeling van de ziekte van Parkinson kan leiden tot ongewenste neuropsychiatrische symptomen, waaronder psychose, stemmingsstoornissen, stoornissen in impulsbeheersing en dopamineverslaving (33). Dit is als gevolg van het manipuleren van voornamelijk de dopaminerge onderliggende neurotransmitterdisfunctie. Deze symptomen zijn uitdagingen

van de behandeling. Het is vaak een lastige afweging tussen het optreden van dergelijke symptomen, maar ook een verbetering in de symptomen van de ziekte van Parkinson (33).

3.2.2 Aandachtspunten en risicofactoren

Risicofactoren

Een van de meest geïdentificeerde risicofactoren voor een psychose bij de ziekte van Parkinson is het gebruik van Parkinson medicatie, met name dopaminereceptoragonisten. Andere risicofactoren waar rekening mee moet worden gehouden zijn onder meer hogere leeftijd, ernst van de ziekte, slaapstoornissen, cognitieve stoornissen, dementie en/of depressie (34).

Aandachtspunten

Vanwege de complexiteit van de ziekte van Parkinson in combinatie met psychosen, zijn er een aantal aandachtspunten. Allereerst hebben patiënten met de ziekte van Parkinson die een psychose ontwikkelen vaak een gebrek aan inzicht. Dit kan in combinatie met ontkenning, schaamte en verlegenheid ertoe leiden dat de patiënten geen symptomen van psychose melden (33). Daarnaast leggen families vaak niet het verband tussen abnormaal gedrag en de behandeling van de ziekte van Parkinson, waardoor relaties onder druk kunnen komen te staan. Het is belangrijk dat er aandacht aan deze aspecten wordt besteed. Hierbij komend kunnen psychotische symptomen enorm invaliderend zijn. Deze symptomen hebben een aanzienlijke impact op dagelijkse activiteiten, kwaliteit van leven en zorgen voor een belasting van de mantelzorger.

Bovendien worden patiënten met de ziekte van Parkinson en een psychose vaker in een verpleeghuis geplaatst (35). Deze patiënten maken dan ook veel gebruik van de zorg, waardoor de kosten hoog oplopen (36). Uit onderzoek is gebleken dat de hoogste jaarlijkse verschillen zitten in de kosten van de langdurige zorg (36). Zo komen de kosten voor psychose bij de ziekte van Parkinson neer op ruim €28.000 en voor de ziekte van Parkinson zonder psychose ruim €13.000. Dat patiënten met de ziekte van Parkinson en een psychose meer zorgkosten gebruiken betreft langdurige zorg blijkt ook als je kijkt naar het gemiddeld aantal dagen zorgverlening. Dit was gemiddeld 179 dagen voor patiënten met de ziekte van Parkinson en een psychose, vergeleken met 83 dagen voor patiënten met de ziekte van Parkinson (36). Ook de kosten in het ziekenhuis zijn aanzienlijk hoger voor psychose bij de ziekte van Parkinson (ongeveer €9.000) dan voor de ziekte van Parkinson zonder psychose (ongeveer €6.000) (36). Een kanttekening bij deze cijfers is dat de cijfers afkomstig zijn uit een reviewartikel waar verschillende Engelstalige onderzoeken zijn samengevoegd. Hierdoor is het niet geheel duidelijk op welk(e) land(en) de cijfers gebaseerd zijn (36).

3.3 Differentiaaldiagnose

De differentiaaldiagnose bij de ziekte van Parkinson en psychosen is van groot belang voor de behandeling (21). Voordat het wordt gediagnosticeerd, moet onderzocht worden wat de onderliggende oorzaak van de psychose is. Dit kan een andere neurodegeneratieve ziekte zijn, maar ook psychosen geassocieerd met een delier, major depressieve stoornis, dopaminerge bijwerkingen van medicatie en intoxicatie of drugsmisbruik (21,33). Het is belangrijk allereerst alternatieve oorzaken van hallucinaties en psychosen te behandelen. Zoals eerder benoemd kan één van de oorzaken van een psychose ook de medicatie voor de ziekte van Parkinson zijn. Echter, de relatie tussen psychotische symptomen en medicatie voor de ziekte

van Parkinson is moeilijk te interpreteren en te onderscheiden, omdat psychosen meer voorkomen in vergevorderde patiënten en zij zullen behandeld worden met dopaminerge medicatie (31). Er is onderzocht of levodopa een mogelijke oorzaak kan zijn voor het ontstaan van de psychosen. Het bleek echter waarschijnlijker dat directe dopaminereceptoragonisten psychosen induceren. Dit is vanwege de binding met andere receptoren naast dopamine, waaronder serotoninereceptoren die ook betrokken zijn bij psychosen. Dit maakt dat medicatie voor de ziekte van Parkinson niet enkel gericht is op dopamine. Psychosen zouden ook vaker voorkomen bij patiënten met de ziekte van Parkinson met cognitieve problematiek. Deze cognitieve problematiek hangt weer samen met acetylcholine (31). De verstoring van het stijgende cholinerge systeem kan leiden tot degeneratie van centrale cholinerge structuren die betrokken zijn bij cognitie, waardoor cognitieve stoornissen kunnen ontstaan.

De psychosen zijn niet 1-op-1 gelinkt aan de medicatie voor de ziekte van Parkinson en daarmee verdwijnen de symptomen niet geheel wanneer gestopt wordt met medicatie of de dosis verlaagd wordt. Echter, het verminderen van dopaminerge medicatie kan wel een verbetering van de psychotische symptomen teweegbrengen (37). Zoals hieronder ook beschreven in het stappenplan, zal de systematische reductie worden gevolgd door het verminderen van medicatie met een lage dosis zonder de motorische symptomen in gevaar te brengen. Als het verlagen van de dopaminerge medicatie niet effectief is in het controleren van de psychosen, kan een antipsychoticum gebruikt worden (37).

3.4 Behandeling van psychosen bij de ziekte van Parkinson

Voor het aanpakken van een psychose bij de ziekte van Parkinson is een stapsgewijze behandeling aanbevolen. De eerste stap in het managen van psychosen bij patiënten met de ziekte van Parkinson is om de mate van voorkomen en ernst van de symptomen te bepalen en te bepalen of er een behoefte is aan behandeling (31).

Het is een uitdaging om de combinatie van deze aandoeningen goed te behandelen, gezien het feit dat medicatie beide inwerken op het dopaminesysteem. Het toedienen van antipsychotica kan daarmee de psychotische symptomen verminderen, maar de motorische klachten kunnen weer verergeren (38,39).

Betreft de medicatie is het allereerst mogelijk om de medicatie voor de ziekte van Parkinson af te bouwen. Dit wordt als de meest effectieve eerstelijnsstrategie beschouwd (34). Wanneer de patiënt meerdere medicijnen gebruikt, wordt de volgende geleidelijke verwijdering aanbevolen: anticholinergica, MAO-B-remmer Selegiline, Amantadine, dopaminereceptoragonisten, COMT-remmers en tenslotte levodopa (34). Echter, dit gaat vrijwel altijd gepaard met een verslechtering van de motorische functie. Het is vaak de keuze tussen een psychose of een verbetering van de mobiliteit (38). De basis van de behandeling is het handhaven van de patiënt op minimale hoeveelheid medicatie voor de ziekte van Parkinson, waarbij levodopa de belangrijkste rol speelt (7). Het liefst worden de psychotische klachten gereduceerd, zonder een verergering van de motorische klachten behorende bij de ziekte van Parkinson.

De tweede stap, de specifieke behandeling, is meestal het starten van antipsychotica. Echter, veel antipsychotica verergeren wederom de motorische problemen van de ziekte van Parkinson (38). De meeste onderzoeken hebben zich gericht op het gebruik van Quetiapine of Clozapine (7).

3.4.1 *Atypische antipsychotica*

De atypische antipsychotica Clozapine en Quetiapine worden vaak gebruikt om de psychosen bij de ziekte van Parkinson te behandelen. De atypische antipsychotica staan bekend als de tweede generatie antipsychotica. Clozapine blijkt het aanbevolen medicijn te zijn voor de behandeling van de psychosen bij de ziekte van Parkinson. Echter, Quetiapine wordt over het algemeen gekozen als eerste behandeling (31). Dit heeft te maken met bloedonderzoek, wat hieronder verder wordt uitgelegd.

Dopamine speelt een belangrijke rol in psychosen bij de ziekte van Parkinson, naast een belangrijke bijdrage van serotonine en acetylcholine. De gedachte is dat de dopamine D2-receptor het meest betrokken is bij psychosen. Er zijn verschillende soorten dopaminereceptoren, welke onder te verdelen zijn in twee paden in de hersenen (31). Het eerste pad wordt het directe striatopallidale pad genoemd met dopamine D1-achtige receptoren (D1 en D5). Het striatopallidale pad bevindt zich tussen het striatum en de globus pallidus in de hersenen. Het tweede pad betreft het indirecte striatopallidale pad met dopamine D2-achtige receptoren (D2, D3 en D4). Deze twee paden zouden met elkaar in balans moeten zijn om uitvoering van beweging mogelijk te maken. Bij een onbalans tussen deze twee paden zou bradykinesie, waar patiënten met de ziekte van Parkinson last van hebben, kunnen ontstaan (31). Onderstaande medicijnen werken in op deze paden.

3.4.2 *Clozapine*

Clozapine is een dopamine- en serotonineantagonist. Clozapine heeft een zwakke antagonistische werking op dopamine D2-receptoren en een sterke antagonistische werking op de dopamine D4-receptoren en 5-HT₂-receptoren. Clozapine blokkeert daarmee dopamine- en serotoninereceptoren en remt de afgifte en werking van dopamine en serotonine (31). Clozapine was het eerste antipsychoticum dat effectief bleek voor de behandeling van psychotische symptomen bij patiënten met de ziekte van Parkinson (7,40). Een lage dosis, variërend van 6,25 tot 12,5 mg per dag, vermindert de psychotische symptomen zonder de motorische symptomen te verergeren (7,40). Maar ook hier zitten weer nadelen aan vast. Clozapine brengt verschillende bijwerkingen met zich mee, zoals agranulocytose, een ernstige aandoening waarbij het aantal witte bloedcellen sterk vermindert. Dit zorgt ervoor dat er regelmatig bloedonderzoek nodig is, zo ook vermeld volgens het Farmacotherapeutische Kompas (41). Het regelmatige bloedonderzoek zorgt ervoor dat niet Clozapine, maar Quetiapine over het algemeen als eerste behandeling wordt gekozen.

3.4.3 *Quetiapine*

Quetiapine blokkeert net als Clozapine dopamine- en serotoninereceptoren in de hersenen waardoor psychosen en onrust verminderen. Ook dit is een atypisch antipsychoticum met 5-HT_{2A}- en 5-HT_{2C}-receptorantagonisten en dopamine D2-antagonisten met als gevolg minder afgifte en werking van dopamine en serotonine (31). Onderzoek naar Quetiapine laat vaak tegenstrijdige resultaten zien met betrekking tot de werking (35,42). Ondanks het ontbreken van duidelijk bewijs, wordt Quetiapine regelmatig voorgeschreven voor de behandeling van psychosen bij patiënten met de ziekte van Parkinson. Dit is voornamelijk doordat er hier geen bloedmonitoring nodig is, die bij Clozapine wel is vereist (42). Daarnaast zorgt Quetiapine ook voor een lager risico op het veroorzaken van extrapiramidale bijwerkingen (21). Echter, bij de behandeling met Quetiapine is een verhoogde mortaliteit bij patiënten met de ziekte van Parkinson aangetoond in vergelijking tot het niet gebruiken van een antipsychoticum (40). Het Farmacotherapeutisch Kompas geeft aan dat voorzichtigheid nodig is, zeker bij patiënten ouder dan 65 jaar met de ziekte van Parkinson (43).

Bij de behandeling van de ziekte van Parkinson is het ook belangrijk negatieve effecten van polyfarmacie te elimineren. Niet essentiële anticholinergica, benzodiazepinen, narcotische analgetica, steroïden, antilutamaterge en kalmerende medicijnen moeten geminimaliseerd of geëlimineerd worden. De medicatie voor de ziekte van Parkinson, waaronder anticholinergica, MAO-B-remmers, Amantadine, dopamineagonisten en COMT-remmers moeten ook verlaagd worden tot de laagst effectieve dosering (44)

Andere antipsychotica, zoals Olanzapine, Risperidon en typische antipsychotica, zijn ook onderzocht bij patiënten met de ziekte van Parkinson (40). Deze antipsychotica bleken niet effectief voor de behandeling van psychosen bij de ziekte van Parkinson, vanwege een verergering van motorische symptomen, zelfs bij een lage dosis. In de NHG-standaard is zelfs een contra-indicatie opgenomen voor deze antipsychotica (45).

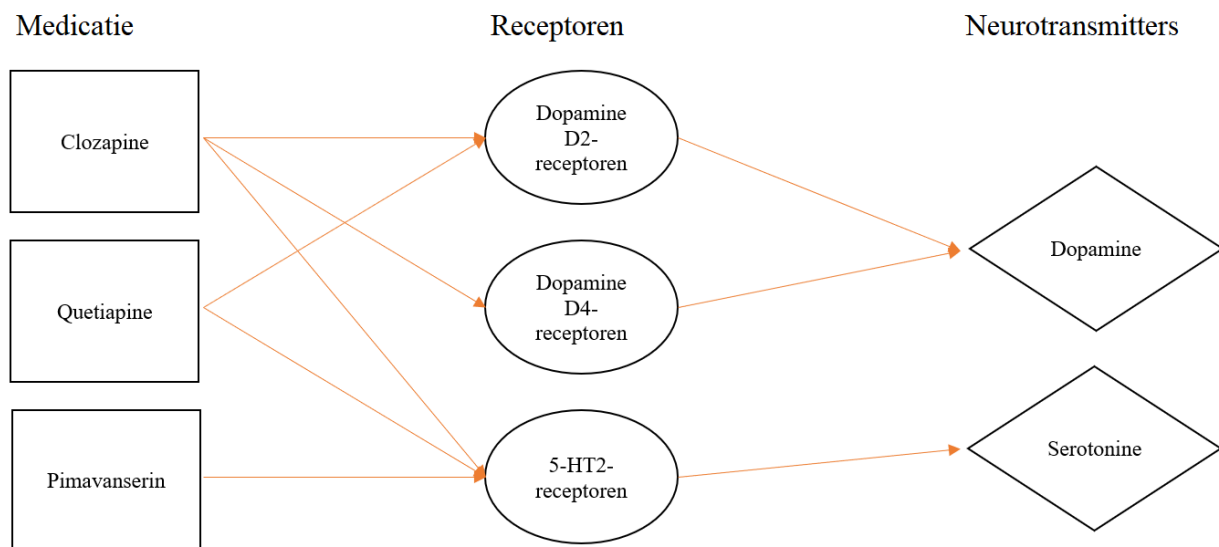
3.4.4 Pimavanserin

Tot slot is er een nieuwe ontwikkeling gaande. Pimavanserin is een recentelijk door de 'Food and Drug Administration' (FDA) goedgekeurde farmacologische behandeling voor psychosen bij de ziekte van Parkinson. Dit medicijn heeft sterkere effectiviteit voor de psychosen in de ziekte van Parkinson en is veilig te gebruiken. Ook veroorzaakt het geen verslechtering van de motorische symptomen of cognitie. Pimavanserin is een nieuwe selectieve 5-HT_{2A} inverse agonist, wat betekent dat het effect van serotonine geremd wordt (46).

Figuur 3 toont de werking van Clozapine, Quetiapine en Pimavanserin op serotonine en dopamine.

Figuur 3

Medicatie van Invloed op Receptoren en Neurotransmitters



Noot. Clozapine, Quetiapine en Pimavanserin hebben een blokkerende werking op de dopamine- en serotoninereceptoren wat de afgifte van dopamine en serotonine remt. Figuur gemaakt door A. M. J. van der Poel, 2022 (Copyright free).

3.4.5 Andere behandelmethoden dan medicatie

Medicatie is de voornaamste interventie voor het optreden van psychose bij de ziekte van Parkinson (34). Wanneer dit toch onvoldoende blijkt, zijn er weinig andere mogelijkheden.

Electroconvulsietherapie is heel effectief gebleken voor psychiatrische stoornissen zoals medicatieresistente depressie en schizofrenie (34). Onderzoek naar het gebruik hiervan bij de ziekte van Parkinson is beperkt, maar er zijn enkele studies die hebben aangetoond dat er een vermindering van psychotische symptomen kan optreden. Echter, hier is meer onderzoek voor nodig (34).

Vanwege het feit dat een psychose bij de ziekte van Parkinson de neiging heeft om aan te houden, moet het omgaan hiermee en de bijbehorende gedrags- en emotionele consequenties ervan, zoals depressie, worden besproken met de patiënt en zijn of haar familie (34). Zelfmanagementvaardigheden en gestructureerde psychologische interventies, waaronder cognitieve gedragstherapie, ondersteunende therapie en psycho-educatie zijn belangrijke strategieën voor het optimaliseren van psychosemanagement (34). Dit is echter een onderbelichte kant van de psychosebehandeling bij de ziekte van Parkinson en er is over het algemeen beperkt onderzoek naar de medicamenteuze behandeling (35).

4. Conclusie

In deze WIKI is informatie gegeven over de ziekte van Parkinson, psychose en de samenhang en interactie van deze aandoeningen samen.

Samenvattend is de ziekte van Parkinson een progressieve neurodegeneratieve aandoening van het centrale zenuwstelsel met zowel motorische als niet-motorische verschijnselen, zoals geheugen- en concentratiestoornissen, tremor en stijfheid. Neuropathologisch kenmerkt de ziekte zich door degeneratie van neuronen, waaronder dopaminerge neuronen in de substantia nigra. De ziekte van Parkinson gaat regelmatig gepaard met het optreden van psychosen, wat een verhoogde mortaliteit met zich meebrengt.

De medicamenteuze behandeling van de ziekte van Parkinson bestaat voornamelijk uit levodopa en dopamine-agonisten, welke de motorische symptomen tegengaan door de aanvulling van het tekort aan dopamine of stimulatie van dopaminereceptoren. De werking van deze medicatie heeft een complexe samenhang met psychosen bij de ziekte van Parkinson. Bij de ziekte van Parkinson is er een tekort aan dopamine, terwijl er bij een psychose vaak een overschot aan dopamine is. De medicamenteuze behandeling bij psychose (antipsychotica) is daarom juist gericht op het blokkeren van dopaminereceptoren.

Concluderend kunnen we stellen dat de ziekte van Parkinson en psychose een ingewikkelde combinatie is, met name voor de behandeling. Per patiënt dient gekeken te worden naar de beste opties en dit moet stapsgewijs gebeuren om zo het optimale resultaat te bereiken: een vermindering van psychotische symptomen, zonder verslechtering van de motorische symptomen van de ziekte van Parkinson.

Onderzoek op het gebied van de ziekte van Parkinson en psychose is opkomend, maar er blijft nog veel onduidelijkheid. Op dit moment lijkt de behandeling met Clozapine of Quetiapine in lage dosis in combinatie met Parkinson-medicatie de voorkeur te hebben. Vanwege de bijwerking agranulocytose bij Clozapine wordt Quetiapine over het algemeen als eerste behandeling gekozen. Naast Clozapine en Quetiapine is er een nieuwe ontwikkeling gaande: Pimavanserin. Pimavanserin is eveneens een medicijn ter behandeling van psychosen bij de ziekte van Parkinson. Echter, er is behoefte aan meer onderzoek.

Referenties

1. van Laar T. De ziekte van Parkinson; een update. *Bijblijven*. 1 mei 2019;35(4):8–16.
2. Maas NMC, Schrandt-Strumpel CTRM, Vreeling FW, de Nijs Bik H. De Ziekte van Parkinson. In: Schrandt-Strumpel CTRM, Curfs LMG, van Ree JW, redacteurs. *Klinische genetica* [Internet]. Houten: Bohn Stafleu van Loghum; 2005 [geciteerd 21 april 2022]. p. 142–9. Beschikbaar op: https://doi.org/10.1007/978-90-313-9437-1_14
3. Symptomen van de ziekte van Parkinson [Internet]. ParkinsonNet. [geciteerd 21 april 2022]. Beschikbaar op: <https://www.parkinsonnet.nl/parkinson/symptomen/>
4. de Baat C, van Stiphout MAE, Lobbezoo F, van Dijk KD, Berendse HW. Ziekte van Parkinson: pathogenese, etiologie, symptomen, diagnostiek en beloop. *Nederlands tijdschrift voor tandheelkunde*. 5 oktober 2018;125(10):509–15.
5. Ziekte van Parkinson | Leeftijd en geslacht | Volksgezondheid en Zorg [Internet]. [geciteerd 21 april 2022]. Beschikbaar op: <https://www.vzinfo.nl/ziekte-van-parkinson/leeftijd-en-geslacht>
6. Klachten en symptomen - Parkinson Vereniging [Internet]. [geciteerd 21 april 2022]. Beschikbaar op: <https://www.parkinson-vereniging.nl/parkinson/klachten-en-symptomen>
7. Hindle JV. The practical management of cognitive impairment and psychosis in the older Parkinson's disease patient. *J Neural Transm*. 1 april 2013;120(4):649–53.
8. Dyskinesie | Verder met Parkinson [Internet]. [geciteerd 21 april 2022]. Beschikbaar op: <https://www.verdermetparkinson.nl/gevorderde-parkinson/verloop-van-ziekte/on-off-episode-dyskinesie>
9. Laliou E. Ziekte van Parkinson. *nurs*. 1 maart 2020;26(3):41–7.
10. Forsaa EB, Larsen JP, Wentzel-Larsen T, Alves G. What predicts mortality in Parkinson disease?: a prospective population-based long-term study. *Neurology*. 5 oktober 2010;75(14):1270–6.
11. MSc CS. Tremor-Dominant Parkinson's Linked to Less Severe Cognitive Decline [Internet]. [geciteerd 21 april 2022]. Beschikbaar op: <https://parkinsonsnewstoday.com/2018/10/16/tremor-dominant-parkinsons-disease-linked-less-severe-cognitive-decline-study/>
12. Nederland Z. ziekte van Parkinson [Internet]. Zorginstituut Nederland; [geciteerd 21 april 2022]. Beschikbaar op: https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/bladeren/indicatieteksten/ziekte_van_parkinson
13. Cenci MA. Presynaptic Mechanisms of l-DOPA-Induced Dyskinesia: The Findings, the Debate, and the Therapeutic Implications. *Frontiers in Neurology* [Internet]. 2014 [geciteerd 22 april 2022];5. Beschikbaar op: <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fneur.2014.00242>

14. Medicatie bij de ziekte van Parkinson [Internet]. ParkinsonNet. [geciteerd 21 april 2022]. Beschikbaar op: <https://www.parkinsonnet.nl/parkinson/behandelingen/medicatie/>
15. Nederland Z. levodopa met decarboxylaseremmers [Internet]. Zorginstituut Nederland; [geciteerd 21 april 2022]. Beschikbaar op: https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/bladeren/groepsteksten/levodopa_met_decarboxylaseremmers
16. Vereniging P. Levodopa [Internet]. 2018 [geciteerd 21 april 2022]. Beschikbaar op: <https://www.parkinson-vereniging.nl/archief/bericht/2018/05/30/Levodopa>
17. Nederland Z. MAO-B-remmers [Internet]. Zorginstituut Nederland; [geciteerd 21 april 2022]. Beschikbaar op: https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/bladeren/groepsteksten/mao_b_remmers
18. Nederland Z. COMT-remmers [Internet]. Zorginstituut Nederland; [geciteerd 21 april 2022]. Beschikbaar op: https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/bladeren/groepsteksten/comt_remmers
19. Hallucinaties en wanen, psychose en delier - Parkinson Vereniging [Internet]. [geciteerd 21 april 2022]. Beschikbaar op: <https://www.parkinson-vereniging.nl/archief/bericht/2015/05/07/Hallucinaties-en-wanen-psychose-en-delier>
20. Moustafa AA, Krishna R, Frank MJ, Eissa AM, Hewedi DH. Cognitive correlates of psychosis in patients with Parkinson's disease. *Cognitive Neuropsychiatry*. 2014;381–98.
21. Segal GS, Xie SJ, Paracha S-U-R, Grossberg GT. Psychosis in Parkinson's Disease: Current Treatment Options and Impact on Patients and Caregivers. *J Geriatr Psychiatry Neurol*. juli 2021;34(4):274–9.
22. Fénelon G, Alves G. Epidemiology of psychosis in Parkinson's disease. *J Neurol Sci*. 15 februari 2010;289(1–2):12–7.
23. Feldman B, Chapman J, Korczyn AD. Apolipoprotein epsilon4 advances appearance of psychosis in patients with Parkinson's disease. *Acta Neurol Scand*. januari 2006;113(1):14–7.
24. Nederland Z. psychose [Internet]. Zorginstituut Nederland; [geciteerd 21 april 2022]. Beschikbaar op: <https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/bladeren/indicatieteksten/psychose>
25. Antipsychotica - dopaminereceptoren | Hulpguides [Internet]. [geciteerd 21 april 2022]. Beschikbaar op: <https://hulpguides.nl/informatie/medicijnen/antipsychotica/dopaminereceptoren>
26. Psychose - De rol van dopamine | Cyberpoli [Internet]. [geciteerd 21 april 2022]. Beschikbaar op: <https://www.cyberpoli.nl/psychose/medisch/dopamine>
27. Nederland Z. antipsychotica, atypische [Internet]. Zorginstituut Nederland; [geciteerd 21 april 2022]. Beschikbaar op: https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/bladeren/groepsteksten/antipsychotica__atypische

28. Cummings M, Proctor G, Arias A-L. Dopamine antagonist antipsychotics in diverted forensic populations. *CNS Spectrums*. 7 mei 2019;25:1–8.
29. Nederland Z. antipsychotica, klassieke [Internet]. Zorginstituut Nederland; [geciteerd 21 april 2022]. Beschikbaar op: https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/bladeren/groepsteksten/antipsychotica__klassieke
30. Nederland Z. benzodiazepine agonisten [Internet]. Zorginstituut Nederland; [geciteerd 21 april 2022]. Beschikbaar op: https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/bladeren/groepsteksten/benzodiazepine_agonisten
31. Chang A, Fox SH. Psychosis in Parkinson's Disease: Epidemiology, Pathophysiology, and Management. *Drugs*. juli 2016;76(11):1093–118.
32. 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):477–505.
33. Aarons S, Peisah C, Wijeratne C. Neuropsychiatric effects of Parkinson's disease treatment. *Australas J Ageing*. september 2012;31(3):198–202.
34. Zahodne LB, Fernandez HH. Pathophysiology and treatment of psychosis in Parkinson's disease: a review. *Drugs Aging*. 2008;25(8):665–82.
35. Eng ML, Welty TE. Management of hallucinations and psychosis in Parkinson's disease. *The American Journal of Geriatric Pharmacotherapy*. 1 augustus 2010;8(4):316–30.
36. Chen JJ, Hua H, Massihi L, Portillo I, Alipour A, Ondo W, e.a. Systematic Literature Review of Quetiapine for the Treatment of Psychosis in Patients With Parkinsonism. *JNP*. juli 2019;31(3):188–95.
37. Frei K, Truong DD. Hallucinations and the spectrum of psychosis in Parkinson's disease. *J Neurol Sci*. 15 maart 2017;374:56–62.
38. Hermanowicz N, Alva G, Pagan F, Espay AJ, Patel A, Madrid KC, e.a. The Emerging Role of Pimavanserin in the Management of Parkinson's Disease Psychosis. *JMCP*. juni 2017;23(6-b Suppl):S2–8.
39. Zhang H, Wang L, Fan Y, Yang L, Wen X, Liu Y, e.a. Atypical antipsychotics for Parkinson's disease psychosis: a systematic review and meta-analysis. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2019;15:2137–49.
40. Divac N, Stojanović R, Savić Vujović K, Medić B, Damjanović A, Prostran M. The Efficacy and Safety of Antipsychotic Medications in the Treatment of Psychosis in Patients with Parkinson's Disease. *Behav Neurol*. 2016;2016:4938154.
41. Nederland Z. clozapine [Internet]. Zorginstituut Nederland; [geciteerd 21 april 2022]. Beschikbaar op: <https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/bladeren/preparaatteksten/c/clozapine>

42. Shotbolt P, Samuel M, David A. Quetiapine in the treatment of psychosis in Parkinson's disease. *Ther Adv Neurol Disord*. november 2010;3(6):339–50.
43. Nederland Z. quetiapine [Internet]. Zorginstituut Nederland; [geciteerd 21 april 2022]. Beschikbaar op: <https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/bladeren/preparaatteksten/q/quetiapine>
44. Schneider RB, Iourinets J, Richard IH. Parkinson's disease psychosis: presentation, diagnosis and management. *Neurodegener Dis Manag*. december 2017;7(6):365–76.
45. Ziekte van Parkinson | NHG-Richtlijnen [Internet]. [geciteerd 21 april 2022]. Beschikbaar op: <https://richtlijnen.nhg.org/standaarden/ziekte-van-parkinson>
46. Cummings J, Isaacson S, Mills R, Williams H, Chi-Burris K, Corbett A, e.a. Pimavanserin for patients with Parkinson's disease psychosis: a randomised, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet*. 8 februari 2014;383(9916):533–40.