

ДОФАМИНОВЫЙ ДИЗРЕГУЛЯЦИОННЫЙ СИНДРОМ ПРИ БОЛЕЗНИ ПАРКИНСОНА И ПОДХОДЫ К ЕГО МЕДИКАМЕНТОЗНОЙ КОРРЕКЦИИ

С.М. Омарова, Н.В. Федорова

Кафедра неврологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования»

Минздрава России; Россия, 125993 Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1;

Центр экстрапиримидных заболеваний; Россия, 125284 Москва, 2-й Боткинский проезд, 7, корп. 1

Контакты: Наталия Владимировна Федорова natalia.fedorova@list.ru

Цель работы — описание клинического случая дофаминового дизрегуляционного синдрома (ДДС) с компульсивным приемом больших доз препаратов леводопы у пациента с болезнью Паркинсона (БП).

Материалы и методы. Больной Р., 1956 г. р., болен БП с 2004 г., когда впервые отметил изменение почерка, трудности в выполнении мелких движений правой рукой. Терапия была начата препаратом леводопы/бенсеразид в дозе 300 мг/сут. Со временем симптомы заболевания стали нарастать, присоединились нарушения походки, моторные флуктуации. Продолжительность действия после приема однократной дозы леводопы/бенсеразида постепенно сократилась до 2 ч, появились дискинезии пика дозы, а также пострепальная неустойчивость с частыми падениями. В 2012 г. в клинической картине заболевания появились симптомы ДДС. Пациент самостоятельно повышал дозу препарата, сокращал интервалы между приемами лекарства, не соблюдал рекомендации врача. На фоне приема очередной дозы леводопы/бенсеразида родственники стали отмечать появление у пациента состояния эйфории. На момент обращения на кафедру неврологии РМАНПО в начале 2016 г. суточная эквивалентная доза леводопы составляла 2000 мг, из них 800 мг принимались в ночное время суток.

Результаты. Пациент был переведен на трехкомпонентный современный препарат леводопы — Сталево (леводопы + карбидопы + энтакапон) 150 мг + леводопы/бенсеразид 50 мг 6 раз в день (суточная доза 1200 мг). На фоне снижения суточных доз леводопы за счет перевода больного на трехкомпонентный препарат с большей биодоступностью было отмечено значительное уменьшение моторных и немоторных симптомов, отмечалось значительное удлинение эффекта от приема однократной дозы леводопы. На протяжении 1 года наблюдения был отмечен постепенный регресс симптомов ДДС, удалось увеличить промежутки времени между приемами препарата, пациент перестал принимать лекарство ночью, значительно уменьшилась выраженность флуктуаций, лекарственных дискинезий.

Заключение. В данном клиническом случае отображены проявления ДДС на фоне длительного компульсивного приема высоких доз леводопы, значительно превышающих суточную (необходимую для контроля моторных симптомов). Одним из подходов к уменьшению высоких доз леводопы и контроля моторных флуктуаций является назначение препарата Сталево, который стабилизирует уровень леводопы в плазме и обеспечивает более постоянную стимуляцию дофаминовых рецепторов стриатума.

Ключевые слова: болезнь Паркинсона, дофаминовый дизрегуляционный синдром, дофаминергические препараты, трехкомпонентный препарат леводопы Сталево, импульсивно-компульсивные расстройства, пандинг, агонисты дофаминовых рецепторов, ингибитор ДОФА-декарбоксилазы, ингибитор катехол-О-метилтрансферазы энтакапон, унифицированная шкала оценки болезни Паркинсона

DOI: 10.17650/1818-8338-2016-10-4-81-85

DOPAMINE DYSREGULATION SYNDROME IN PARKINSON'S DISEASE AND APPROACHES TO ITS CORRECTION WITH DRUGS

S.M. Omarova, N.V. Fedorova

Department of Neurology, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Ministry of Health of Russia;

Build. 1, 2/1 Barrikadnaya St., Moscow 125993, Russia;

Center of Extrapyrimalid Disorders; Build. 1, 7 2nd Botkinskiy proezd, Moscow 125284, Russia

The objective is to describe a clinical case of dopamine dysregulation syndrome (DDS) with compulsive intake of large doses of levodopa in a patient with Parkinson's disease (PD).

Materials and methods. Male patient R., born in 1956, has had PD since 2004 when he noticed changes in his handwriting, difficulties to perform small movements with the right hand. Therapy with levodopa/benserazide was started at 300 mg/day. With time symptoms of the disease escalated: gait impairment and motor fluctuations started. Action duration after administration of levodopa/benserazide sin-

gle dose shortened to 2 hours, peak dose dyskinesia developed, as well as instability with frequent falls. In 2012, clinical picture of the disease included symptoms of DDS. The patient independently increased the drug dose, decreased time between doses, didn't follow the doctor's recommendations. Relatives noticed a state of euphoria in the patient after taking a dose of levodopa/benserazide. At the time of visiting the Department of Neurology of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education in the beginning of 2016, the daily equivalent levodopa dose was 2000 mg, and 800 mg of it were taken at night.

Results. The patient was transferred to a three-component modern levodopa drug Stalevo (levodopa + carbidopa + entacapone) 150 mg + levodopa/benserazide 50 mg 6 times a day (daily dose 1200 mg). Decreased levodopa daily dose achieved by transferring the patient to a three-component drug with better bioavailability lead to significant reduction of motor and non-motor symptoms, significant increase in effect duration after a single dose of levodopa. In a year of follow-up, DDS symptoms gradually regressed, time between drug administration increased, the patient stopped taking the drug at night, fluctuations and drug-induced dyskinesias significantly decreased.

Conclusion. In this clinical case, manifestations of DDS caused by long-term compulsive levodopa intake at doses significantly exceeding daily dose (necessary for control of motor symptoms) are described. One of the approaches to reduction of high doses of levodopa and control of motor fluctuations is prescription of Stalevo which stabilizes levodopa level in plasma and provides a more continuous stimulation of dopamine receptors in the striatum.

Key words: Parkinson's disease, dopamine dysregulation syndrome, dopaminergic drugs, three-component levodopa drug Stalevo, impulsive-compulsive disorders, punding, dopamine receptor agonists, DOPA-decarboxylase inhibitor, catechol-O-methyltransferase inhibitor entacapone, Unified Parkinson's Disease Rating Scale

Введение

Болезнь Паркинсона (БП) – хроническое прогрессирующее нейродегенеративное заболевание, в основе которого лежит постепенная гибель нейронов черной субстанции, которое помимо гипокинезии, ригидности, тремора и постуральной неустойчивости проявляется широким спектром немоторных проявлений. Наиболее эффективными в лечении БП являются дофаминергические препараты (леводопа и агонисты дофаминовых рецепторов (АДР)), однако в некоторых случаях они могут провоцировать такие осложнения, как импульсивно-компульсивные расстройства (ИКР). ИКР при БП проявляются следующим образом: компульсивным шопингом, перееданием, игроманией, гиперсексуальностью, дофаминовым дисрегуляторным синдромом (ДДС) и пандингом. Распространенность ИКР при БП, по данным различных авторов, составляет от 7,7 до 31,3 % [1–4].

ДДС представляет собой комплекс симптомов, развивающихся на фоне симптоматической терапии БП и проявляющихся компульсивным приемом дофаминергических препаратов. Данный синдром, как правило, появляется у пациентов с БП, страдающих моторными и немоторными флуктуациями, получающих высокие дозы дофаминергических препаратов в течение длительного времени. Распространенность ДДС среди пациентов с БП составляет 3–4 % [5]. Факторами риска его возникновения являются: наличие в анамнезе алкоголизма, наркомании, психических расстройств, авантюрные черты характера, а также прием дофаминергических препаратов в высоких дозах [6]. ДДС может выступать как самостоятельный синдром или же сочетаться с другими проявлениями ИКР [7].

У большинства пациентов с БП, получающих препараты леводопы на ранних стадиях, отмечается «драматический эффект» терапии. Однако после периода так называемого «медового месяца» лечения БП, про-

должительность которого, по новым данным, составляет всего 2 года, у многих больных появляется нестабильность контроля симптомов заболевания. Например, они могут обнаружить, что симптомы болезни начинают возвращаться или становятся более выраженными до того, как им необходимо принять следующую дозу, или они начинают более четко ощущать эффект препаратов леводопы. Подобное более раннее возвращение или ухудшение симптомов заболевания относится к ранним флуктуациям, или феномену истощения дозы.

Клинические проявления феномена истощения дозы могут отличаться у разных пациентов; они могут включать возвращение как моторных (тремор, мышечная ригидность и гипокинезия), так и немоторных (страх, тревога, изменения настроения, гипергидроз, болевые ощущения, мышечные спазмы) симптомов. Появление феномена истощения дозы леводопы в некоторых случаях приводит к бесконтрольному приему препаратов и развитию ДДС.

Пандинг является вариантом стереотипии, который проявляется непрерывным перебиранием или собиранием тех или иных предметов, их сортировкой, сборкой или разборкой. Как пандинг могут быть расценены и другие виды поведения, которые проявляются навязчивым пением, сочинительством, перекалыванием бумаг, рисованием, написанием книг и статей, коллекционированием различных предметов, бесцельной ездой за рулем, прогулками. В литературе существуют описания случаев усиления ранее существующих творческих способностей у пациентов, получающих дофаминергические препараты [8], что может быть связано с увеличением уровня дофамина в лобно-подкорковых кругах, которые соединяют медиальную префронтальную кору головного мозга, переднюю поясную извилину, лимбическую систему и вентральный стриатум [1].

Описание случая

Пациент Р., 1956 г. р., автомобильный механик. Заболевание дебютировало в 2004 г., когда он впервые отметил изменение почерка, трудности в выполнении мелких движений правой рукой, затем появился тремор правой руки, возникающий в покое. Диагноз БП был установлен в 2005 г. Терапия была начата леводопой/бенсеразидом в дозе 300 мг/сут. Со временем симптомы заболевания стали нарастать, присоединились нарушения походки. Доза леводопы в 2010 г. была увеличена до 800 мг/сут. Позже присоединились феномен истощения дозы леводопы в виде периодов «включения—выключения», состояние значительно ухудшалось к приему следующей дозы леводопы: усиливалось дрожание правой руки, значительно нарастала скованность, ухудшалось настроение, появлялись тревога, усиленная потливость. В ночное время отмечалось учащенное мочеиспускание (до 5 раз). Продолжительность действия однократной дозы леводопы постепенно сократилась до 2 ч. С начала 2010 г. в поведении пациента стали отмечаться стереотипные действия (пандинг), которые заключались в бессмысленном, навязчивом переключении инструментов в гараже, ремонтировании автомобиля; пациент проводил в гараже по несколько часов в день. В 2011 г. появились дискинезии пика дозы, а также постуральная неустойчивость с частыми падениями.

В 2012 г. в клинической картине заболевания появились симптомы ДДС. Пациент постоянно смотрел на часы, с нетерпением ожидая времени очередного приема леводопы, самостоятельно повышал дозу препарата, сокращал интервалы между приемами лекарственного средства. При этом он не соблюдал рекомендации врача, требовал повысить дозу препаратов, несмотря на развитие выраженных лекарственных дискинезий; покупал препараты втайне от семьи. Жена пациента находила множество тайников с лекарствами по всей квартире; он стал постоянно принимать препараты в ночное время, суточная доза леводопы достигала 1600 мг (200 мг 8 раз в сутки). На фоне приема очередной дозы леводопы родственники стали отмечать появление у пациента состояния эйфории, безудержного веселья и излишней болтливости (логорея). Вскоре к клинической картине заболевания присоединились аффективные и вегетативные симптомы в состоянии «выключения»: пациент становился крайне раздражительным, агрессивным, тревожным, замкнутым, появлялись эпизоды гипоманиакального состояния, у него усиливалось потоотделение, появлялись боли во всем теле, которые купировались только приемом очередной дозы леводопы, появились ночные крампи. При попытке жены ограничить потребление препаратов пациент однажды даже обратился в полицию. Испортились взаимоотношения не только в семье, но и с друзьями, соседями, коллегами по работе. При осмотре обращала на себя внимание аггравация двигательных симптомов (скованности, тремора, нарушений ходьбы). Пациент постоянно жаловался на не-

хватку воздуха, объясняя это тем, что «мышцы живота каменеют и мешают сделать вдох», требуя срочно принять очередную дозу леводопы. Начиная с 2014 г. больной стал проводить гораздо больше времени в гараже, просыпался среди ночи и шел ремонтировать свою машину, мог пробыть там до утра. Он утверждал, что только это позволяет ему отвлечься от болезни, успокоиться и временно почувствовать себя здоровым.

На момент обращения на кафедру неврологии РМАНПО в начале 2016 г. суточная эквивалентная дозы леводопы, принимаемой больным, составляла 2000 мг, из них 800 мг приходилось на ночное время суток. Тестирование с помощью шкалы депрессии Гамильтона (HDRS) [9] выявило депрессивное расстройство средней степени тяжести (16 баллов). Суммарный балл по шкале тревоги Гамильтона (HAM-A) [10] составил 23, что соответствует средней выраженности тревожного расстройства. Была проведена коррекция противопаркинсонической терапии: пациент был переведен на трехкомпонентный препарат леводопы Сталево (леводопа + карбидопа + энтакапон) 150 мг + 50 мг леводопы/бенсеразида 6 раз в день (суточная доза 1200 мг). Также больной был направлен на сеансы психотерапии.

На фоне коррекции медикаментозной терапии, проведения сеансов психотерапии было отмечено значительное улучшение состояния пациента: уменьшилась выраженность скованности движений, дрожания рук, улучшилась ходьба; кроме того, отмечалось значительное удлинение эффекта однократной дозы леводопы — до 4,5 ч. Число мочеиспусканий ночью уменьшилось до 1 раза. На протяжении 1 года наблюдения был отмечен постепенный регресс симптомов ДДС, удалось увеличить промежутки времени между приемами препарата, пациент перестал принимать лекарство ночью, значительно снизилась выраженность моторных и немоторных флуктуаций, лекарственных дискинезий. Суммарные баллы при повторном тестировании с помощью HDRS [9] и HAM-A [10] составили 6 и 9 баллов соответственно, что свидетельствует об отсутствии депрессии и тревоги. У больного улучшился сон, наладились отношения в семье и с друзьями, он перестал предъявлять жалобы на боли во всем теле в период «выключения». Пациент не утратил интереса к своему хобби, однако стал затрачивать на него меньше времени (2–3 ч) и только в дневное время.

Обсуждение

Как продемонстрировал наш клинический случай, ДДС при БП может значительно ухудшать качество жизни пациентов, вызывая дезадаптацию и нарушая взаимоотношения с близкими. Как чаще всего и бывает, симптомы пандинга не были обременяющими ни для пациента, ни для его родственников. Напротив, хобби дарило ему состояние умиротворения и позволяло на некоторое время забыть о болезни.

Также стоит отметить, что родственники говорили о склонности пациента к авантюризму, что

наряду с употреблением высоких доз дофаминергических препаратов служит фактором риска возникновения ДДС. У нашего пациента, как и в большинстве клинических случаев, симптомы ДДС и пандинга были ассоциированы с приемом высоких доз препаратов леводопы, поскольку АДР пациенту никогда не назначались. Причинами отказа от их назначения послужило замечание родственников о наличии у больного факта злоупотребления алкоголем в анамнезе, постоянной тяги к новизне, что служит факторами риска возникновения других проявлений ИКР.

Существует несколько теорий возникновения ДДС. Согласно одной из них пациенты с ДДС могут принимать высокие дозы дофаминергических препаратов в целях избегания дисфории периода «выключения». Однако существует и другая теория, объясняющая патофизиологию развития ДДС теорией стимул-сенсibilизации [5, 11]. Согласно ей компульсивное употребление препаратов изменяет дофаминергическую нейротрансмиссию в прилежащем ядре и связанном с ним центре вознаграждения (вентральный стриатум) с участием мезо-кортико-лимбической системы дофамина [12]. Таким образом, зависимость от дофаминергических препаратов обуславливается их влиянием на систему вознаграждения мозга.

Наш клинический случай продемонстрировал постепенный регресс симптомов ДДС на фоне перевода пациента на более эффективную трехкомпонентную форму леводопы Сталево и, соответственно, существенного сокращения суточной дозы леводопы со значительным улучшением контроля моторных и немоторных симптомов заболевания.

С 2003 г. для лечения БП во многих странах применяется **трехкомпонентный препарат Сталево**, содержащий леводопу, карбидопу и ингибитор катехол-О-метилтрансферазы (КОМТ) энтакапон.

Основными причинами развития флуктуаций являются колебания концентрации леводопы в плазме крови из-за короткого периода полужизни в составе 2-компонентных препаратов (леводопы/ингибитор ДОФА-декарбоксилазы (ДДК)), что, в свою очередь, ассоциируется с пульсирующей нефизиологической стимуляцией дофаминовых рецепторов.

К основным недостаткам двухкомпонентных препаратов леводопы с ингибитором ДДК относятся низкая биодоступность, нерегулярная абсорбция в желудочно-кишечном тракте, конкуренция с аминокислотами пищи за транспорт, короткий период полужизни в плазме, низкая растворимость в воде, флуктуации клинического эффекта. Как показали результаты международных контролируемых клинических исследований, назначение леводопы с 2 ингибиторами — ДДК (карбидопа) и КОМТ (энтакапон) — пациентам с БП с момента появления первых признаков ранних флуктуаций повышает эффективность терапии и может

оказать положительное влияние на последующее течение заболевания.

На основании 4 проведенных исследований был сделан вывод, что добавление энтакапона к леводопе сокращает продолжительность периода «выключения» на 41 мин/сут по сравнению с плацебо (класс I) [13]. Терапия энтакапоном продемонстрировала длительную эффективность [14] и улучшение качества жизни у пациентов с флуктуациями (класс I) [15]. Большинство исследований показали улучшение показателей оценки двигательной части унифицированной шкалы оценки БП (UPDRS) [16].

Фермент КОМТ ингибирует распад леводопы в комбинации с ДДК. В результате этого возникает увеличение синтеза фермента леводопы 3-О-метилдопы. Блокирование активности КОМТ дополнительно уменьшает периферический распад леводопы, поскольку это продлевает период ее полужизни в плазме и повышает доставку ее в мозг. Более того, снижается периферический распад леводопы до 3-О-метилдопы. Результаты экспериментальных и клинических исследований подтвердили эффективность этого терапевтического принципа с периферическим двойным ингибированием главных метаболизирующих ферментов леводопы [17].

В мультицентровом двойном слепом рандомизированном исследовании было проведено изучение сравнительной эффективности, безопасности и переносимости комбинаций леводопы + карбидопа + энтакапон и леводопы + карбидопа у пациентов на ранней стадии БП [18]. Данное исследование продемонстрировало меньшую эффективность сочетания леводопы + карбидопа по сравнению с комбинацией леводопы + карбидопа + энтакапон.

Проведенный в 2009 г. ретроспективный анализ позволил сделать вывод, что добавление энтакапона к леводопе/ДДК пациентам с БП с моторными флуктуациями оказывает клиническую эффективность, сохраняющуюся до 5 лет [19].

Известно, что в основе возникновения моторных флуктуаций лежит продолжающаяся дегенерация нейронов черной субстанции, что приводит к колебаниям уровня дофамина в стриатуме и пульсирующей стимуляции дофаминовых рецепторов, а также к снижению чувствительности дофаминовых рецепторов, нефизиологических механизмов нейропластичности при прогрессировании заболевания. Экспериментальное исследование позволило получить любопытные результаты в виде уменьшения кортикальной активности у пациентов с БП с феноменом истощения эффекта дозы леводопы [20].

Заключение

Назначение трехкомпонентного препарата Сталево (леводопы + карбидопа + энтакапон) позволило значительно улучшить повседневную активность и качество жизни нашего больного, свести к минимуму

моторные и немоторные флуктуации, уменьшить выраженность утренней акинезии, ночных симптомов болезни и аффективных симптомов. Также удалось уменьшить степень выраженности и продолжитель-

ность леводopa-индуцированных дискинезий за счет снижения суточной дозы леводopa, стабилизации уровня леводopa в плазме и обеспечения более постоянной стимуляции дофаминовых рецепторов стриатума.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Evans A.H., Lees A.J. Dopamine dysregulation syndrome in Parkinson's disease. *Curr Opin Neurol* 2004;17(4):393–8. PMID: 15247533.
2. Giovannoni G., O'Sullivan J.D., Turner K. et al. Hedonistic homeostatic dysregulation in patients with Parkinson's disease on dopamine replacement therapies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000;68(4):423–8. PMID: 10727476.
3. Voon V. Repetition, repetition, and repetition: compulsive and punding behaviors in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2004;19(4):367–70. DOI: 10.1002/mds.20046. PMID: 15077233.
4. Weintraub D., Siderowf A.D., Potenza M.N. et al. Association of dopamine agonist use with impulsive control disorders in Parkinson's disease. *Arch Neurol* 2006;63(7):969–73. PMID: 16831966.
5. O'Sullivan S.S., Evans A.H., Lees A.J. Dopamine dysregulation syndrome: an over view of its epidemiology, mechanisms and management. *CNS Drugs* 2009;23(2):157–70. DOI: 10.2165/00023210-200923020-00005.
6. Evans A.H., Katzenschlager R., Paviour D. et al. Punding in Parkinson's disease: its relation to the dopamine dysregulation syndrome. *Mov Disord* 2004;19(4):397–405. PMID: 15077237.
7. Evans A.H., Strafella A.P., Weintraub D. et al. Impulsive and compulsive behaviors in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2009;24(11):1561–70. DOI: 10.1002/mds.22505.
8. Schrag A., Trimble M. Poetic talent unmasked by treatment of Parkinson's disease. *Mov Disord* 2001;16(6):1175–6. PMID: 11748756.
9. Hamilton M. A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1960;23:56–62. PMID: 14399272.
10. Hamilton M. The assessment of anxiety states by rating. *Br J Med Psychol* 1959;32(1):50–5. PMID: 13638508.
11. Lawrence A.D., Evans A.H., Lees A.J. Compulsive use of dopamine replacement therapy in Parkinson's disease: reward systems gone awry? *Lancet Neurol* 2003;2(10):595–604. PMID: 14505581.
12. Evans A.H., Pavese N., Lawrence A.D. et al. Compulsive drug use linked to sensitized ventral striatal dopamine transmission. *Ann Neurol* 2006;59(5):852–8. DOI: 10.1002/ana.20822. PMID: 16557571.
13. Parkinson Study Group. Dopamine transporter brain imaging to assess the effects of pramipexole vs levodopa on Parkinson disease progression. *JAMA* 2002;287(13):1653–61. PMID: 11926889.
14. Brooks D.J., Leinonen M., Kuoppamäki M. et al. Five-year efficacy and safety of levodopa/DDCI and entacapone in patients with Parkinson's disease. *J Neural Transm* 2008;115(6):843–9. DOI: 10.1007/s00702-008-0025-8.
15. Reichmann H., Boas J., Macmahon D. Efficacy of combining levodopa with entacapone on quality of life and activities of daily living in patients experiencing wearing-off type fluctuations. *Acta Neuro Scand* 2005;111(1):21–8. DOI: 10.1111/j.1600-0404.2004.00363.x. PMID: 15595934.
16. Goetz C.G., Tilley B.C., Shaftman S.R. et al. Movement Disorder Society-sponsored revision of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS): Scale presentation and clinimetric testing results. *Mov Disord* 2008;23(15):2129–70. DOI: 10.1002/mds.22340.
17. Müller T. Catechol-O-methyltransferase enzyme: cofactor S-adenosyl-L-methionine and related mechanisms. *Int Rev Neurobiol* 2010;95:49–71. DOI: 10.1016/B978-0-12-381326-8.00004-1.
18. Hauser R.A., Panisset M., Abbruzzese G. et al. Double-blind trial of levodopa/carbidopa/entacapone versus levodopa/carbidopa in early Parkinson's disease. *Mov Disord* 2009;24(4):541–50. DOI: 10.1002/mds.22343.
19. Nissinen H., Kuoppamäki M., Leinonen M. et al. Early versus delayed initiation of entacapone in levodopa-treated patients with Parkinson's disease: a long-term, retrospective analysis. *Eur J Neurol* 2009;16(12):1305–11. DOI: 10.1111/j.1468-1331.2009.02726.x.
20. Tambasco N., Muti M., Chiarini P. et al. Entacapone reduces cortical activation in Parkinson's disease with wearing-off: a f-MRI study. *PLoS One* 2014;9(5):e96806. DOI: 10.1371/journal.pone.0096806.