

REZUMATUL TEZEI DE DOCTORAT

Optimizarea terapiei de stimulare dopaminergică continuă în Boala Parkinson

Doctorand: **Mirea Luminița-Celia (Popa)**

Conducător de doctorat:

Prof. Dr. Lăcrămioara Perju-Dumbravă



UMF
UNIVERSITATEA DE
MEDICINĂ ȘI FARMACIE
IULIU HAȚIEGANU
CLUJ-NAPOCA

CUPRINS

INTRODUCERE	13
STADIUL ACTUAL AL CUNOAȘTERII	
1. Boala Parkinson (BP) - cadru nosologic	17
1.1. Definiție	17
1.2. Epidemiologie	18
1.3. Elemente diagnostice	19
1.3.1. Evaluarea clinică și paraclinică	19
1.3.2. Probleme de diagnostic diferențial	22
1.3.3. Aspecte practice în evaluarea clinică a pacientului cu BP	24
2. Etiopatogeneză	25
2.1. Date etiopatogenetice	25
2.2. Factori de mediu	26
3. Strategii de tratament	29
3.1. Principii generale de tratament	29
3.2. Terapia farmacologică	29
3.2.1. Agenți dopaminergici	29
3.2.2. Agenți non-dopaminergici	32
3.2.3. Conceptul de stimulare dopaminergică continuă	33
3.2.4. Aspecte particulare în tratamentul Bolii Parkinson avansate	34
3.2.4.1. Tratamentul complicațiilor motorii	35
3.2.4.2. Tratamentul complicațiilor non-motorii	37

CONTRIBUȚIA PERSONALĂ	
1. Ipoteza de lucru/obiective	43
2. Metodologie generală	43
3. Studiul 1 - Evaluarea efectelor terapiei orale comparativ cu terapia intrajejunală în Boala Parkinson	45
3.1. Introducere	45
3.2. Ipoteza de lucru/obiective	45
3.3. Material și metodă	46
3.4. Rezultate	48
3.5. Discuții	81
3.6. Concluzii	83
4. Studiul 2 - Studiul 2 – Complicațiile procedurale ale terapiei intrajejunale cu L-dopa-carbidopa în Boala Parkinson	85
4.1. Introducere	85
4.2. Ipoteza de lucru/obiective	85
4.3. Material și metodă	85
4.4. Rezultate	86
4.5. Discuții	94
4.6. Concluzii	96
5. Studiul 3 - Noi perspective terapeutice în Boala Parkinson	97
5.1. Introducere	97
5.2. Ipoteza de lucru/obiective	97
5.3. Material și metodă	97
5.4. Rezultate	98
5.5. Discuții	107
5.6. Concluzii	107
6. Discuții generale	109
7. Concluzii generale	111
8. Originalitatea și contribuțiile inovative ale tezei	113
REFERINȚE	115
ANEXE	127

Cuvinte cheie: Boala Parkinson, tratament Levodopa-Carbidopa, administrare intraejunală de gel Levodopa-Carbidopa.

Introducere

Boala Parkinson (BP) este o tulburare neurodegenerativă caracterizată prin tremor de repaus, rigiditate, tulburări de mers, bradikinezie, insomnie, tulburări de dispoziție și tulburări cognitive.

Patogeneza BP nu este complet înțeleasă și se consideră că este rezultatul unei complexe interacțiuni între factorii genetici și cei de mediu. Dacă în trecut, deficitul dopaminergic a fost intens studiat și încredințat în patogeneza BP, în prezent studiile demonstrează că BP este o afecțiune neurodegenerativă cu o etiologie multifactorială în care factorii genetici și un număr impresionant de factori de mediu interacționează într-un mod complex rezultând modificări histopatologice clare care apar înainte de debutul clinic al bolii.

Dificultatea unui diagnostic precis în stadiile incipiente și limitele terapeutice în stadiile avansate ale bolii sunt consecințe directe ale datelor științifice insuficiente legate de patogeneza bolii. Metodele de tratament disponibile în prezent oferă ameliorarea simptomelor, ele nu vindecă boala. În prezent nu există un tratament curativ pentru BP. Limitările farmacoterapiei în cadrul BP includ necesitatea de a crește frecvența dozelor pentru a evita revenirea simptomelor și apariția dischineziilor. Deasemenea complicațiile neuropsihiatrice și vegetative secundare pot limita terapia la multi pacienți.

Bolile neurodegenerative sunt în prezent cauza principală de handicap la nivel mondial, depășind procentul bolilor infecțioase sau a celor oncologice. Mai mult, BP prezintă cea mai rapidă creștere a numărului de cazuri noi în cazul bolilor neurodegenerative. Dacă tratamentul nu este inițiat la scurt timp după diagnostic, studiile au demonstrat o deteriorare somatică și psihică rapidă. Scopul schemei terapeutice este de a asigura ameliorarea semnelor și simptomelor pentru cât mai mult timp posibil.

CONTRIBUTIA PERSONALA

1. Obiective

Boala Parkinson este o boală cronică intens studiată în prezent. În ciuda progreselor remarcabile legate de evidențierea mecanismelor patogenetice, în prezent nu există un tratament care să oprească evoluția bolii. Scopul primului studiu din aceasta teză de doctorat a fost analiza efectelor terapiei cu Levodopa-Carbidopa în două grupuri separate: primul grup cu terapie orală și al doilea cu administrarea LCIG. În cel de-al doilea studiu, scopul a fost de a analiza complicațiile procedurale ale terapiei LCIG. În cel de-al treilea studiu au fost analizate noile opțiuni terapeutice în BP.

2. Metodologie generală

Studiile s-au desfășurat în cadrul Clinicii Neurologie I din cadrul Spitalului Clinic Județean de Urgență Cluj-Napoca, în perioada ianuarie 2009–ianuarie 2019. Studiile au fost aprobate de Comisia de Etică a Universității de Medicină și Farmacie “Iuliu Hațieganu”, în conformitate cu Declarația de la Helsinki.

În studiu au fost incluși 61 de pacienți cu BP stadiile 3 și 4 Hoehn and Jahr. Din studiu au fost excluși pacienții cu un diagnostic neclar de BP, alte sindroame parkinsoniene, boli oncologice, boli neurodegenerative, glaucom cu unghi îngust, pacienți cu contraindicații clare pentru plasarea unui sonde nazogastrice sau a unui tub jejunal.

3. Studiul 1 - Evaluarea efectelor terapiei orale comparativ cu terapia intrajejunală în Boala Parkinson

Administrarea intrajejunală a LCIG este una dintre cele mai eficiente și frecvent recomandate combinații farmacologice în BP. Cu toate acestea, studiile au descoperit o gamă largă de complicații motorii și non-motorii asociate tratamentului cu LCIG. Deoarece studiile care compară noile metode terapeutice sunt încă limitate, ne-am propus să studiem efectele Levodopa-Carbidopa în două grupuri separate: primul grup cu terapie orală și al doilea cu administrarea LCIG.

Luând în considerare faptul că Levodopa constituie unul din cei mai frecvent utilizați agenți terapeutici din BP, obiectivul principal al studiului a fost analiza efectelor terapiei cu Levodopa-Carbidopa în două grupuri separate: primul grup cu terapie orală și al doilea cu administrarea LCIG.

Rezultatul a fost un studiu observațional de cohortă retrospectiv în care au fost incluși 61 de pacienți diagnosticați cu BP recrutați dintr-un singur centru terțiar regional, Clinica Neurologie I, Spitalului Clinic Județean de Urgență Cluj-Napoca, România, în perioada ianuarie 2009–ianuarie 2019.

În studiu au fost incluși pacienți cu BP, stadiile Hoehn și Jahr 3 și 4, care au primit terapie orală de Levodopa-Carbidopa sau tratament intrajejunal Levodopa-Carbidopa. Pacienții cu un diagnostic neclar de BP, alte sindroame parkinsoniene, boli neurodegenerative, boli oncologice, glaucom concomitent cu unghi îngust, pacienții cu

contraindicații pentru plasarea unui sonde nazogastrice sau a unui tub intrajejunal au fost excluși din studiu.

Manifestările clinice de bază (stadiul Hoehn și Yahr; UPDRS II și III; dischinezii; episoadele Off-Off) ale BP au fost semnificativ mai grave în grupul intrajejunal comparativ cu grupul de terapie orală. Tulburările cognitive și tulburarea anxios-depresivă au fost mai frecvente în grupul intrajejunal decât la grupul de terapie orală, dar numai acesta din urmă a atins un nivel semnificativ statistic.

Complicațiile principale la grupul de pacienți la care terapia s-a administrat prin sonda intrajejunală au fost: lipsa de răspuns la dozele suplimentare de medicamente sau înlocuirea PEG-J (în principal datorită dislocării tubului) pentru 54% - 13 subiecți, eritem sau inflamație sau reacție alergică locală la 5 subiecți (21%). Media scorurilor UPDRS III ajustată (și în mod similar pentru UPDRS II) s-a îmbunătățit în grupul cu terapie intrajejunală LCIG, comparativ cu grupul de terapie orală cu 15,6 (IC 95% 12,0-19,2, $p < 0,001$) și cu 18,4 (95% CI 13,8-22,9, $p < 0,001$), stratificat pentru stadiile de boală Hoehn și Jahr 3 și 4. A fost constată o reducere de 41,7% a dischineziilor și o reducere de 29,2% a episoadelor off/on-off la 1 an în grupul LCIG față de reducerea dischineziilor cu 0% și reducerea cu 2,7% a off/on-off în grupul de terapie orală.

Chiar dacă dimensiunea eșantionului nu a fost atât de mare, rezultatele sunt semnificative din punct de vedere statistic, iar coeficienții ajustați și intervalele de încredere pentru rezultatele principale sunt departe de valoarea 0, sugerând astfel o forță puternică de asociere.

Infuzia intrajejunală continuă de LCIG asigură o importantă reducere clinică a UPDRS II și III, semnificativă statistic, comparativ cu terapia orală la pacienții cu BP stadiile avansate, iar rezultatele au rămas stabile chiar și după ajustarea în funcție de vârstă, durata bolii, durata tratamentului și stratificate pentru clasificarea Hoehn și Stadiul Yahr la începutul terapiei. S-au constatat aceleași diferențe și pentru dischinezii și pentru episoadele Off / On-Off care au fost diminuate în grupul cu terapie intrajejunală.

4. Studiul 2. Complicații procedurale ale terapiei intrajejunale cu levodopa-carbidopa în Boala Parkinson

Levodopa-carbidopa reprezintă terapia de bază în BP. Deoarece absorbția se realizează în intestinul subțire, un nivel scăzut al absorbției intestinale are ca și efect la nivel cortical o cantitate redusă de dopamină, ulterior manifestată clinic sub forma unui episod „off”. Îngustarea ferestrei terapeutice, după o perioadă de terapie orală eficientă conduce la complicații severe precum pierderea memoriei, halucinații, delir, tulburări de somn, anxietate, constipație sau diaree, incontinență fecală, disfagie și dischinezie. Acest studiu are scop analiza complicațiilor procedurale la un grup de pacienți diagnosticați cu BP stadiile 3 și 4 Hoehn și Jahr sub terapie LCIG.

Rezultatul a fost un studiu observațional de tip cohortă retrospectivă, în care am inclus 24 de pacienți diagnosticați cu BP recrutați dintr-un singur centru terțiar, între anii 2009 și 2019. Criteriile de includere au fost pacienții cu BP, stadiile 3 și 4 Hoehn și

Jahr sub tratament LCIG. Criterii de excludere: diagnosticul neclar al BP, alte sindroame parkinsoniane, boli neurodegenerative, boli oncologice, glaucom concomitent cu unghi îngust, orice patologie gastroenterologică sau sistemică care prezintă contraindicații pentru plasarea unui sonde nazogastrice sau a unui tub jejunal.

O treime dintre pacienți au primit terapia LCIG în timpul nopții, după o perioadă mediană de trei ani, după inițierea LCIG. Un sfert dintre pacienții din acest grup au întrerupt terapia după o perioadă mediană de un an, în principal decizia fiind a pacienților sau ca urmare a solicitărilor aparținătorilor. Complicațiile LCIG au apărut la jumătate dintre pacienți care nu au răspuns la dozele suplimentare de medicație și la cei la care a fost necesară înlocuirea PEG-J. Complicațiile au apărut mai puțin frecvent pentru pacienții care au prezentat probleme locale (eritem, inflamație și reacții alergice). Cel mai frecvent motiv pentru înlocuirea PEG-J a fost dislocarea tubului.

O limitare a acestui studiu este numărul scăzut de pacienți studiați. Rezultatele sunt generalizabile pentru pacienții din centrele terțiare regionale (din moment ce subiecții din acest studiu au fost colectați în acest cadru). Numărul redus de criterii de excludere ajută la generalizare. Luând în considerare rezultatele clinice ale cercetării și de asemenea, rezultatele similare ale altor studii, acest studiu îmbunătățește cunoștințele prezente cu mai multe dovezi care susțin frecvența importantă a complicațiilor datorate în principal înlocuirii PEG-J, de asemenea, întreruperi frecvente, în principal datorită deciziei pacientului sau a refuzului aparținătorilor.

Cea mai frecventă complicație procedurală a terapiei levodopa-carbidopa administrată intrajejunal prin intermediul PEG-J a fost eritemul și inflamația la nivelul stomei. Terapia LCIG a fost întreruptă în principal la decizia pacientului sau a aparținătorilor. Cel mai frecvent motiv pentru înlocuirea PEG-J a fost dislocarea sondei.

Alte motive pentru înlocuirea PEG-J au fost sonda cudadă, excesul de țesut adipos sau bezoarul. O treime dintre pacienți au primit terapia PEG-J pe durata nopții, după o perioadă medie de trei ani, după inițierea PEG-J.

5. Studiul 3. Noi perspective terapeutice în Boala Parkinson

Tratamentul BP a prezentat o evoluție semnificativă în ultimul deceniu ajungând la un nivel de complexitate ridicat, necesitând colaborarea unei echipe multidisciplinare care include specialitățile de neurologie, psihiatrie, gastroenterologie, neurochirurgie, psihologie clinică și electrofiziologie.

În ciuda eforturilor susținute din partea comunității științifice dar și a clinicienilor, un procent semnificativ din pacienții cu BP în stadii avansate nu beneficiază de un tratament eficient. Sunt necesare studii suplimentare atât în ceea ce privește factorii patogenetici ai bolii dar și studii farmacologice pentru dezvoltarea unor noi agenți farmacologici și a unor strategii de tratament eficiente.

Având în vedere faptul că în prezent tratamentul în BP este eficient doar în stadiile inițiale și că în stadiile avansate efectele terapeutice sunt extrem de limitate, obiectivul principal a fost să evaluăm noile perspective terapeutice din BP. Rezultatul a fost o căutare electronică a literaturii de specialitate în baza electronică de date PubMed, folosind următoarele cuvinte cheie: “ Parkinson's Disease Treatment,

Parkinson Disease Therapy, Parkinson Disease Management, New Therapies Parkinson Disease". În prezent este posibil tratamentul simptomatic al diferitelor boli utilizându-se atât terapie farmacologică clasică, moleculară și în ultimele două decade, terapia biologică. Din păcate clasele de medicamente care se concentrează pe tratarea cauzei bolii sunt limitate. Din acest motiv chiar dacă după etapa diagnosticului urmează o perioadă de evoluție clinică favorabilă, boala progresează și după o perioadă de timp variabilă pentru fiecare pacient, terapia nu mai este eficientă.

Într-o abordare largă, care nu este restransă de o specialitate medicală, de o boală sau un organ, noile terapii celulare oferă posibilitatea de a oferi un tratament pe tot parcursul vieții, administrat într-o singură sesiune.

6. Discuții generale

Datele obținute au arătat că scorurile UPDRS II și III s-au îmbunătățit statistic și clinic în grupul cu terapie intrajejunală în comparație cu grupul de terapie orală, iar rezultatele au rămas stabile chiar și după ajustarea în funcție de vârstă, durata bolii, durata tratamentului și stratificarea în funcție de stadiul de boală Hoehn și Yahr de la începutul terapiei. Faptul că starea clinică a pacienților cu BP a fost mai gravă în grupul intrajejunal în comparație cu grupul de control este normală, deoarece terapia intrajejunală este inițiată în stadii mai avansate.

Deoarece cohorta de pacienți cu BP are caracteristici similare cu pacienții din centrele terțiare regionale, rezultatele sunt generalizabile pentru acest tip de populație, iar setul redus de criterii de excludere a ajutat la această generalizare. Chiar dacă dimensiunea eșantionului nu a fost atât de mare, rezultatele sunt semnificative din punct de vedere statistic, iar coeficienții ajustați și intervalele de încredere pentru rezultatele principale sunt departe de valoarea 0, sugerând astfel o forță puternică de asociere.

7. Concluzii generale

1. Acest studiu confirmă faptul că terapia cu LCIG asigură o importantă reducere clinică a UPDRS II și III, semnificativă statistic, comparativ cu terapia orală la pacienții cu BP din stadiile avansate.
2. Datele obținute demonstrează că această îmbunătățire a rămas stabilă, chiar și după ajustarea în funcție de vârstă, durata bolii, durata tratamentului și stratificare pentru clasificarea Hoehn și Stadiul Yahr la începutul terapiei.
3. Polineuropatia periferică, deficitul de acid folic și anemia feriprivă au fost prezente mai frecvent la pacienții din grupul cu terapie cu LCIG.
4. În terapia cu LCIG eritemul și inflamația locală de la nivelul stomei (37,5%) au reprezentat cea mai frecventă complicație procedurală, urmată de dislocarea sondei (34,78%) și reacțiile alergice locale la dezinfectant (20,8%).
5. Cele mai rare complicații ale terapiei cu LCIG au fost reprezentate de sonda cudată (4,35%) și bezoar (4,35%).
6. Terapia LCIG a fost întreruptă în principal la decizia pacientului sau a aparținătorilor.

7. Cel mai frecvent motiv pentru înlocuirea PEG-J a fost dislocarea sondei.
8. Alte motive pentru înlocuirea PEG-J au inclus sonda cudadă, excesul de țesut adipos sau bezoarul.
9. O treime dintre pacienți au primit terapia PEG-J pe durata nopții, după o perioadă medie de trei ani, de la inițierea PEG-J.
10. În terapia cu LCIG complicațiile procedurale au apărut la mai mult de jumătate din pacienții incluși în studiu.
11. Luând în considerare rezultatele clinice ale cercetării, datele prezentate sugerează faptul că prezența frecventă a complicațiilor procedurale la pacienții cu BP în stadiu avansat, în tratament cu LCIG, sunt motivul cel mai frecvent invocat de pacienți, dar și de aparținători pentru intreruperea terapiei LCIG și ulterior, a unei evoluții clinice nefavorabile.
12. În viitorul apropiat conceptul de „precision medicine”, care are ca scop principal prevenirea bolilor înainte de debutul clinic, va reprezenta o preocupare de bază în politicile de sănătate publică ce vizează bolile neurodegenerative.
13. Medicina personalizată, farmacogenomica și farmacogenetica poate utiliza parametri genetici și biologici unici pentru fiecare individ care să stea la baza unei atitudini terapeutice profilactice și curative.
14. Inteligența artificială poate avea un impact major în monitorizarea evoluției pacientului cu BP și la o individualizare a terapiei în funcție de evoluția bolii.

8. Originalitatea și contribuțiile inovative ale tezei

Deoarece speranța de viață a crescut constant în ultimele 7 decenii, frecvența bolilor neurodegenerative a crescut considerabil, devenind o problemă de sănătate publică. Ideea studiului de față a pornit de la observațiile clinice legate de evoluția și complicațiile bolii Parkinson, dar și de la ineficiența majorității tipurilor de tratament în stadiile avansate ale bolii.

Primul studiu prezintă analiza unor date obținute prin comparația a două loturi de pacienți, tratați prin metode diferite. Astfel, datele obținute se alătură altor studii anterioare și constituie un ajutor practic pentru clinicieni și pentru pacienți.

Deoarece terapia farmacologică și chirurgicală are efecte limitate în stadiile avansate ale BP, scopul celui de-al treilea studiu a fost realizarea unui referat de literatură, în care să fie prezentate cele mai noi progrese în ceea ce privește terapia din BP. Cercetarea de față poate constitui un punct de placare pentru alte studii în care să fie incluși un număr mai mare de pacienți și să fie analizați un număr mai mare de parametrii clinici și patogenetici în BP. În concluzie, această teză prezintă atât contribuții inovative cât și un grad înalt de originalitate, parcurgând etape clinice și paraclinice ale cercetării BP, concretizate în cele trei capitole ale contribuțiilor personale.

PhD Thesis Abstract

Optimization of continuous dopaminergic stimulation therapy in Parkinson's disease

PhD Student: **Mirea Luminița-Celia (Popa)**

PhD Advisor: **Prof. Dr. Lăcrămioara Perju-Dumbravă**



UMF
UNIVERSITATEA DE
MEDICINĂ ȘI FARMACIE
IULIU HAȚIEGANU
CLUJ-NAPOCA

TABLE OF CONTENTS

INTRODUCTION	13
Current state of knowledge	
1. Parkinson's Disease Background	17
1.1 Definition	17
1.2. Epidemiology	18
1.3. Diagnostic	19
1.3.1. Clinic and paraclinic evaluation	19
1.3.2. Differential diagnosis	22
1.3.3. Clasification, evaluation and stadialization	24
2. Pathogenesis	25
2.1. Genetic factors	25
2.2. Enviornmental factors	26
3. Treatment strategy	29
3.1. General principles of treatment	29
3.2. Pharmacological therapy	29
3.3. 1. Dopaminergic medication	29
3.3. 2. Non-Dopaminergic medication	32
3.2.3. Continous dopaminergic treatment	33
3.2.4. Particular aspects in advanced stages of Parkinson Disease treatment	34
3.2.4.1. Treatment of motor complications	35
3.2.4.2. Treatamen of non-motor complications	37

PERSONAL CONTRIBUTIONS

1. Objectives	43
2. General Methodology	43
3. Study 1 - Evaluation of the effects of oral therapy compared to intrajunctional therapy in Parkinson's Disease	45
3.1. Introduction	45
3.2. Objectives	45
3.3. Material and Method	46
3.4. Results	48
3.5. Discussions	81
3.6. Conclusions	83
4. Study 2 – Procedural complications of intrajunctional levodopa-carbidopa therapy in Parkinson's disease	85
4.1. Introduction	85
4.2. Objectives	85
4.3. Material and Method	85
4.4. Results	86
4.5. Discussions	94
4.6. Conclusions	96
5. Study 3- New therapeutic directions in Parkinson's disease	
5.1. Introduction	97
5.2. Objectives	97
5.3. Material and Method	97
5.4. Results	98
5.5. Discussions	107
5.6. Conclusions	107
7. General discussions	109
8. General conclusions	111
9. The originality and innovative contributions of the thesis	113
REFERENCES	115
ANNEXE	127

Keywords: Parkinson's Disease, Levodopa-Carbidopa Treatment, Intra-Intravenous Administration Of Levodopa-Carbidopa Gel.

Current state of knowledge

Parkinson's disease (PD) is a neurodegenerative disorder characterized by rest tremor, stiffness, gait disorders, bradykinesia, insomnia, mood disorders and cognitive impairment. The pathogenesis of PD is not fully understood and is considered to be the result of a complex interaction between genetic and environmental factors. If in the past, dopaminergic deficiency has been extensively studied and incriminated in the pathogenesis of PD, now studies show that PD is a neurodegenerative disease with a multifactorial etiology in which genetic factors and an impressive number of environmental factors interact in a complex way resulting in histopathological changes that appear before the clinical onset of the disease.

The difficulty of an accurate diagnosis in the early stages and the therapeutic limitations in the advanced stages of the disease are direct consequences of insufficient scientific data related to the pathogenesis of the disease. Currently available treatment methods provide relief from symptoms, but do not cure the disease. There is currently no cure for PD. Limitations of pharmacotherapy in PD include the need to increase the frequency of doses to avoid recurrence of symptoms and dyskinesias. Neuropsychiatric and vegetative complications may also limit therapy in many patients. Neurodegenerative diseases are currently the leading cause of disability worldwide, exceeding the percentage of infectious or oncological diseases. Moreover, PD shows the fastest increase in the number of new cases in neurodegenerative diseases. If treatment is not started shortly after diagnosis, studies have shown rapid somatic and mental deterioration. The purpose of the treatment regimen is to ensure that the signs and symptoms are relieved for as long as possible.

PERSONAL CONTRIBUTION

1. Objectives

Parkinson's disease is a chronic disease currently being studied. Despite remarkable advances in highlighting pathogenetic mechanisms, there is currently no treatment to stop the disease. The aim of the first study in this doctoral thesis was to analyze the effects of Levodopa-Carbidopa therapy in two separate groups: the first group with oral therapy and the second with LCIG administration. In the second study, the goal was to analyze the procedural complications of LCIG therapy. In the third study, new therapeutic options in PD were analyzed.

2. General Methodology

The studies took place at the First Neurology Clinic within the Cluj-Napoca County Emergency Clinical Hospital, between January 2009 and January 2019. The studies were approved by the Ethics Commission of the University of Medicine and Pharmacy "Iuliu Hațieganu", in accordance with the Declaration of Helsinki. The study included 61 patients with stage 3 and 4 Hoehn and Jahr PD. Patients with an unclear diagnosis of PD, other Parkinson's syndromes, oncological diseases, neurodegenerative diseases, narrow-angle glaucoma, patients with clear contraindications for placement of a nasogastric tube or a jejunal tube were excluded from the study.

3. Study 1 - Evaluation of the effects of oral therapy compared to intrajunctional therapy in Parkinson's Disease

Intrajejunal administration of levodopa-carbidopa (LCIG) is one of the most effective and frequently recommended pharmacological combinations in PD. However, studies have found a wide range of motor and non-motor complications associated with LCIG treatment. Because studies comparing new therapeutic methods are still limited, we aimed to study the effects of Levodopa-Carbidopa in two separate groups: the first group with oral therapy and the second with LCIG administration.

Considering that Levodopa is one of the most commonly used therapeutic agents in PD, the main objective of the study was to analyze the effects of Levodopa-Carbidopa therapy in two separate groups: the first group with oral therapy and the second with LCIG.

The result was a retrospective cohort observational study that included 61 patients diagnosed with PD recruited from a single regional tertiary center, Neurology I Clinic, Cluj-Napoca County Emergency Clinical Hospital, Romania, between January 2009 and January 2019. Patients with PD, Hoehn and Jahr stages 3 and 4, who received oral Levodopa-Carbidopa therapy or Levodopa-Carbidopa intrajunctional treatment were included in the study.

Patients with an unclear diagnosis of PD, other Parkinson's syndromes, neurodegenerative diseases, oncological diseases, concomitant narrow-angle glaucoma, patients with contraindications for placement of a nasogastric tube or an intrajunctional tube were excluded from the study.

Demographically, the patients included in the study had similar characteristics, except for a higher frequency of female patients in the intrajejunal therapy group. The intrajejunal therapy group had a longer history of PD, statistically significant (median difference 6 years), while the duration of treatment was not significantly different.

The basic clinical manifestations (Hoehn and Yahr stage; UPDRS II and III; dyskinesias; Off-Off episodes) of PD were significantly more severe in the intrajejunal group compared to the oral therapy group. Cognitive disorders and anxiety-depressive disorder were more common in the intrajejunal group than in the oral therapy group, but only the latter reached a statistically significant level.

The main complications in the group of patients in whom the therapy was administered by intrajejunal during the day were: lack of response to additional doses of drugs or replacement of PEG-J (mainly due to tube dislocation) for 54% - 13 subjects, erythema or inflammation or allergic reaction local to 5 subjects (21%). Adjusted mean UPDRS III scores (and similarly for UPDRS II) improved in the LCIG intrajejunal therapy group compared to the oral therapy group (95% CI 12.0-19.2, $p < 0.001$), and with 18.4 (95% CI 13.8-22.9, $p < 0.001$), stratified for Hoehn and Jahr

disease stages 3 and 4. There was a 41.7% reduction in dyskinesias and a reduction of 29, 2% of off / on-off episodes at 1 year in the LCIG group compared to the reduction of dyskinesias by 0% and the reduction by 2.7% of off / on-off in the oral therapy group. Even if the sample size was not so large, the results are statistically significant and the adjusted coefficients and confidence intervals for the main results are far from 0, thus suggesting a strong binding force.

As with any observational study project, residual confusion cannot be ruled out even if we adjusted for several variables in the multivariate analysis. More extensive studies with adjusted models are warranted. However, the high coefficient of determination and the high coefficients adjusted suggest that this combination is more likely to withstand adjustment for other parameters.

The fact that the clinical condition of patients with PD was more severe in the intra-renal group compared to the control group is normal, because the intra-renal therapy is initiated in more advanced stages. Moreover, we tried to have subjects in both groups as homogeneous as possible, thus limiting them to having only stages 3 and 4 Hoehn and Yahr. However, even with this initial difference, improving outcomes in the intrajejunal group is important. Because the cohort of patients with PD has similar characteristics to patients in regional tertiary centers, the results are generalizable for this type of population.

The small set of exclusion criteria helps in this generalization. Continuous intrajejunal infusion of LCIG provides a statistically significant reduction in UPDRS II and III compared to oral therapy in patients with advanced PD, and the results remained stable even after adjusting for age, disease duration, duration of treatment, and stratified for Hoehn classification and Yahr Stage at the beginning of therapy. The same differences were found for dyskinesias and for Off / On-Off episodes that were diminished in the intrajejunal therapy group.

4. Study 2 Procedural complications of intrajejunal levodopa-carbidopa therapy in Parkinson's disease

Levodopa-carbidopa is the basic therapy in PD. Because absorption occurs in the small intestine, a low level of intestinal absorption results in a reduced amount of dopamine in the cortex, which is then clinically manifested as an "off" episode. Narrowing the therapeutic window after a period of effective oral therapy leads to severe complications such as memory loss, hallucinations, delirium, sleep disorders, anxiety, constipation or diarrhea, fecal incontinence, dysphagia and dyskinesia.

This study aims to analyze the procedural complications in a group of patients diagnosed with Hoehn and Jahr stages 3 and 4 PD under LCIG therapy. The result was a retrospective cohort observational study, which included 24 patients diagnosed with PD recruited from a single tertiary center, between 2009 and 2019. The inclusion criteria were patients with PD, stages 3 and 4 Hoehn and Jahr under LCIG treatment. Exclusion criteria: unclear diagnosis of PD, other Parkinsonian syndromes, neurodegenerative diseases, oncological diseases, concomitant narrow-angle glaucoma, any gastroenterological or systemic pathology that has contraindications for placement of a nasogastric tube or a jejunal tube.

The result of the study was that one third of the patients received LCIG therapy during the night, after a median period of three years, after the initiation of LCIG. A quarter of the patients in this group stopped the therapy after a median period of one year, mainly the decision being of the patients or as a result of the requests of the

relatives. Complications of LCIG occurred in half of the patients who did not respond to the additional doses of medication and those who needed PEG-J replacement. Complications occurred less frequently for patients with local problems (erythema, inflammation and allergic reactions). The most common reason for PEG-J replacement was tube dislocation.

A limitation of this study is the low number of patients studied. The results are generalizable to patients in regional tertiary centers (since the subjects in this study were collected in this framework). The small number of exclusion criteria helps to generalize. Taking into account the clinical results of the research and also the similar results of other studies, this study improves the present knowledge with several evidences that support the significant frequency of complications mainly due to PEG-J replacement, also frequent interruptions, mainly due to the decision the patient or the refusal of the relatives.

The most common procedural complication of intrajejunal administered levodopa-carbidopa therapy via PEG-J was erythema and inflammation of the stoma. LCIG therapy was discontinued mainly at the discretion of the patient or relatives. The most common reason for PEG-J replacement was dislocation of the tube. Other reasons for replacing PEG-J were the excess adipose tissue or bezoar. One third of the patients received PEG-J therapy during the night, after an average period of three years, after the initiation of PEG-J.

5. Study 3. New therapeutic perspectives in Parkinson's disease

PD treatment has shown a significant evolution in the last decade reaching a high level of complexity, requiring the collaboration of a multidisciplinary team that includes the specialties of neurology, psychiatry, gastroenterology, neurosurgery, clinical psychology and electrophysiology. Despite the efforts of the scientific community and clinicians, a significant percentage of patients with advanced PD do not receive efficient treatment. Additional studies are needed both in terms of the pathogenetic factors of the disease but also pharmacological perspectives for the development of new pharmacological agents and effective treatment strategies. Given that treatment in PD is currently effective only in the early stages and that in the advanced stages, the therapeutic effects are extremely limited, the main objective of this study was to evaluate the new therapeutic perspectives in PD. The result was an electronic literature search in the PubMed electronic database, using the following keywords: "Parkinson's Disease Treatment, Parkinson's Disease Therapy, Parkinson's Disease Management, New Parkinson's Disease Therapies." Unfortunately, the classes of drugs that focus on treating the cause of the disease are limited. For this reason, even if after the diagnosis stage follows a period of favorable clinical evolution, the disease progresses and after a variable period of time for each patient, the therapy is no longer effective. In a broad approach, which is not restricted by a medical specialty, a disease or an organ, the new cell therapies offer the possibility for a lifelong effect treatment, administered in only a single session. Loss of functional cells is a critical feature of pathology in a wide range of central nervous system disorders that has a severe epidemiological and economic impact in the context in which life expectancy has steadily increased in the last nine decades.

The consequences of this degeneration are irreversible and worsen in geometric progression because unlike other organs that have a certain degree of spontaneous regeneration, in the case of the brain and spinal cord the regeneration is extremely low and in the case of certain types of nerve cells absent.

Cell therapies offer the possibility of replacing specific cell populations in a considerable number of conditions in which virtually any type of cell and tissue is affected. New techniques of direct cell reprogramming in neurons have now turned into a multidisciplinary approach in trying to obtain specific neuronal cells in precise brain location, in order to be able to replace neurons or glial cells damaged by neurodegenerative diseases.

6. General discussions

The data obtained showed that UPDRS II and III scores improved statistically and clinically in the intrajunctional therapy group compared to the oral therapy group, and the results remained stable even after adjusting for age, disease duration, treatment duration and stratification according to the stage of Hoehn and Yahr disease at the beginning of therapy. The fact that the clinical condition of patients with BP was more severe in the intra-renal group compared to the control group is normal, because the intra-renal therapy is initiated in more advanced stages.

Because the cohort of patients with BP has similar characteristics to patients in regional tertiary centers, the results are generalizable for this type of population, and the small set of exclusion criteria helped this generalization. Even if the sample size was not so large, the results are statistically significant, and the adjusted coefficients and confidence intervals for the main results are far from 0, thus suggesting a strong binding force.

7. General conclusions

1. This study confirms that LCIG therapy provides a statistically significant reduction in UPDRS II and III compared to oral therapy in patients with advanced BP.
2. The data obtained show that this improvement remained stable, even after adjusting for age, disease duration, duration of treatment and stratification for the Hoehn classification and Yahr stage at the beginning of therapy.
3. Peripheral polyneuropathy, folic acid deficiency and iron deficiency anemia were more common in patients in the LCIG therapy group.
4. In LCIG therapy, erythema and local inflammation of the stoma (37.5%) were the most common procedural complication, followed by dislocation of the probe (34.78%) and local allergic reactions to disinfectant (20.8%).
5. The rarest complications of LCIG therapy were the probe (4.35%) and bezoar (4.35%).
6. LCIG therapy was discontinued mainly at the discretion of the patient or relatives.
7. The most common reason for PEG-J replacement was dislocation of the probe.
8. Other reasons for replacing PEG-J included the well probe, excess adipose tissue, or bezoar.
9. One third of the patients received PEG-J therapy during the night, after an average period of three years, since the initiation of PEG-J.
10. In LCIG therapy, procedural complications occurred in more than half of the patients included in the study.
11. Taking into account the clinical results of the research, the data presented suggest that the frequent presence of procedural complications in patients with advanced BP,

in treatment with LCIG, are the most common reason for patients but also for patients to discontinue LCIG therapy. and subsequently, an unfavorable clinical evolution.

12. In the near future, the concept of "precision medicine", which has as its main objective the prevention of diseases before clinical onset, will be a key concern in public health policies targeting neurodegenerative diseases.

13. Personalized medicine, pharmacogenomics and pharmacogenetics can use unique genetic and biological parameters for each individual that underlie a prophylactic and curative therapeutic attitude.

14. Artificial intelligence can have a major impact in monitoring the evolution of the patient with BP and in an individualization of the therapy according to the evolution of the disease.

8. The originality and innovative contributions of the thesis

As life expectancy has steadily increased over the last 7 decades, the frequency of neurodegenerative diseases has increased considerably, becoming a public health problem. The idea of the present study started from the clinical observations related to the evolution and complications of Parkinson's disease, but also from the inefficiency of most types of treatment in the advanced stages of the disease.

The first study presents the analysis of data obtained by comparing two groups of patients, treated by different methods. Thus, the data obtained join other previous studies and are a practical help for clinicians and patients.

Because pharmacological and surgical therapy has limited effects in the advanced stages of BP, the aim of the third study was to make a literature review, in which to present the latest advances in BP therapy. The present research may be a cladding point for other studies to include a larger number of patients and to analyze a larger number of clinical and pathogenetic parameters in BP. In conclusion, this thesis presents both innovative contributions and a high degree of originality, going through clinical and paraclinical stages of BP research, materialized in the three chapters of personal contributions.