



Doctoral Thesis

Optimization of levodopa therapy in in Parkinson's disease

Author(s):

Hacisalihzade, Selim Sedat

Publication Date:

1986

Permanent Link:

<https://doi.org/10.3929/ethz-a-000409859> →

Rights / License:

[In Copyright - Non-Commercial Use Permitted](#) →

This page was generated automatically upon download from the [ETH Zurich Research Collection](#). For more information please consult the [Terms of use](#).

Diss. ETH Nr 8201

**OPTIMIZATION OF
LEVODOPA THERAPY
IN PARKINSON'S DISEASE**

A DISSERTATION

submitted to the
SWISS FEDERAL INSTITUTE
of
TECHNOLOGY ZURICH

for the degree of
Doctor of Technical Sciences

presented by
SELİM SEDAT HACISALİHZADE
Dipl. El. -Ing. ETHZ
born June 30, 1957
Turkish citizen

accepted on the recommendation of
Prof. Dr. M. Mansour, referee
Prof. Dr. G. Baumgartner, co-referee

Zurich 1986

Summary

In the symptomatic therapy of Parkinson's disease, the substitution of the missing neurotransmitter dopamine through the oral administration of its precursor, levodopa with a decarboxylase inhibitor gives satisfactory results in most cases. Nevertheless, the dosage of the medication is controversial, mainly due to its short-term and long-term side effects.

In this work, the relationship between the medication and the parkinsonian symptoms is modelled as a dynamic system. The model is composed of two parts. First part of the model describes the blood concentration of levodopa as a function of the administered drug, the so called pharmacokinetics. It is modelled by means of assays of the blood samples taken at different times after the administration of a single normed dose. This model is used to optimize the therapy with respect to the pharmacokinetic data of the used drug.

The second part of the model describes the symptoms as a function of the blood concentration of levodopa, the so called pharmacodynamics. It is modelled by measuring the symptoms at various levodopa concentrations in the blood. The clinical methods to assess the parkinsonian symptoms are qualitative and depend heavily on the subjective perception of the examiner, thus rendering themselves unsuitable for the modelling purposes. Therefore, a quantitative and objective measurement method with the aid of a computer based tracking device is developed for this purpose.

The modelling errors and measurement inexactitudes comprise the stochastic parts of the model which is used to solve a classical optimal open loop control problem where the input (the therapy) belongs to a finite set. The optimal therapy, *i.e.*, the dosage and timing of each drug administration, is obtained by minimizing a performance index or a penalty function composed of the dynamic behavior of various symptoms and the amount of the administered drug. Clinical experience shows this method to be worth pursuing further.

The measurements with the device mentioned above seem to suggest a simple PD-controller role for the substantia nigra over the striatum. In patients with Parkinson's disease, the parameters of this controller are significantly different from their normal values. Levodopa therapy has a corrective influence on these parameters.

Zusammenfassung

Die symptomatische Behandlung der Parkinsonschen Krankheit durch die Substitution des fehlenden Neurotransmitters Dopamin durch orale Verabreichung seiner Vorstufe Lävodopa mit einem Decarboxylasehemmer ergibt in den meisten Fällen zufriedenstellende Resultate. Trotzdem ist die Dosierung der Medikation umstritten, hauptsächlich wegen ihrer kurz- und langfristigen Nebenwirkungen.

In dieser Arbeit ist die Beziehung zwischen der Medikation und den Parkinsonschen Symptomen modelliert als ein dynamisches System. Das Modell setzt sich aus zwei Hauptteile zusammen: Der erste Teil des Modells beschreibt die Blutkonzentration von Lävodopa als eine Funktion des verabreichten Medikamentes, die sogenannte Pharmakokinetik. Er ist modelliert mit Hilfe der Analyse der Blutproben, welche zu verschiedene Zeitpunkten nach der Einnahme einer einfachen, normierten Dosis genommen wurden. Dieses Modell wird benützt, um die Behandlung bezüglich die Pharmakokinetik des verwendeten Medikamentes zu optimieren.

Der zweite Teil des Modells beschreibt die Symptome als eine Funktion der Blutkonzentration der Lävodopa, die sogenannte Pharmakodynamik. Er ist modelliert durch Messungen der Symptome mit verschiedenen Blutkonzentrationen von Lävodopa. Die klinischen Methoden für die Einschätzung der Parkinsonschen Symptome sind qualitativ und hängen stark von der subjektiven Beurteilung des Klinikers ab. Folglich sind diese Methoden für Modellierungszwecke ungeeignet. Aus diesem Grund wurde ein quantitatives und objektives Messverfahren mit Hilfe von rechnerunterstützten Verfolgungsaufgaben entwickelt.

Die Modellierungsfehler und das Messrauschen bilden die stochastischen Teile des Modells, welches für die Lösung eines klassischen optimalen Steuerungsproblems verwendet wird, bei dem der Eingang (die Behandlung) zu einer endlichen Menge gehört. Die optimale Behandlung, d.h. die Dosierungen und die Zeitpunkte der Verabreichung des Medikamentes, wird durch die Minimierung einer Ziel- oder Straffunktion erhalten, die sowohl das dynamische Verhalten der verschiedenen Symptome als auch die Menge der verabreichten Medikation beinhaltet. Bisherige klinische Erfahrungen zeigen, dass diese Methode weiter verfolgt werden soll.

Die Messungen mit dem oben erwähnten Gerät scheinen eine einfache PD-Regler Rolle für die Substantia nigra über dem Striatum zu bestätigen. Bei Parkinson-Patienten weichen die Parameter dieses Reglers stark von ihren normalen Werten ab. Eine Lävodopa-Behandlung hat einen korrigierenden Einfluss auf diese Parameter.