

Niet slechts één maar vele oorzaken: Een systeemaanpak voor de ziekte van Alzheimer

Jeroen Uleman

De ziekte van Alzheimer is een complexe aandoening met verschillende oorzaken. Tot nu toe hebben de meeste Alzheimerstudies zich gericht op het onderzoeken van een enkel aspect van deze aandoening, bijvoorbeeld het amyloid beta eiwit. Studies naar behandelingen op basis van deze benadering bleken echter vrijwel allemaal onsuccesvol en hebben tot nu toe niet geleid tot merkbare verschillen in de levens van patiënten.

In het proefschrift *Disentangling Multicausality: A System Dynamics Approach to Alzheimer's Disease* hebben we daarom een complementaire aanpak toegepast waarin we het systeem van oorzaken als geheel hebben beschouwd. Hiervoor hebben we methoden toegepast uit de wetenschap van complexiteit en systeemdenken. Het doel hiervan was om inzicht te verkrijgen in de oorzaken van de aandoening vanuit verschillende wetenschappelijke disciplines en bronnen van kennis (onder andere expertkennis, wetenschappelijke literatuur en numerieke data). Bovendien was ons doel om computersimulatiemodellen te ontwikkelen waarmee interventies kunnen worden gesimuleerd.

Allereerst hebben we groepsdiscussies gehouden met vijftien onderzoekers vanuit verschillende wetenschappelijke disciplines, waaronder klinische, epidemiologische, hersen- en gedragswetenschappelijke experts. Als resultaat hebben we een causaal-keten-diagram ontwikkeld met 38 variabelen en 150 relaties daartussen, welke we hebben bevestigd met een literatuurstudie. Het samenkomen van verschillende disciplines leverde nieuwe inzichten op. Zo hebben we verschillende versterkende feedbackloops geïdentificeerd, zoals de loop waarin een lage slaapkwaliteit via een verminderde functie van het glymfatische systeem en daaropvolgende eiwitstapeling, en verminderd neuronaal en cognitief functioneren kan leiden tot nog slechtere slaap. Het identificeren van zulke loops kan mogelijk aanknopingspunten bieden voor preventieve interventies.

Vervolgens hebben we het diagram omgezet in een computersimulatiemodel. Hierbij hebben we de relaties uit het diagram gekwantificeerd op basis van twee klinische datasets.

Het hieruit voortkomende simulatiemodel hebben we toen gebruikt om veranderbare leefstijlfactoren te ordenen op preventief potentieel en vonden een goede overeenkomst met studies uit de literatuur. Alhoewel dit model nog verder ontwikkeld en bevestigd moet worden, suggereert het dat slaapproblemen en depressieve klachten een relatief groot effect lijken te hebben op cognitieve achteruitgang – onder andere via de eerdergenoemde feedbackloop – terwijl huidige preventiestudies hier zelden op ingrijpen. Nieuwe preventiestudies die ook ingrijpen op deze twee factoren zullen uit moeten wijzen of dit klopt.

Ten slotte suggereert de literatuur dat de beste preventieve strategie waarschijnlijk verschilt tussen mensen. Daarom hebben we ook nog gekeken naar de mogelijke toegevoegde waarde van een geïndividualiseerde (precisiegeneeskundige) aanpak, waar we tevens meerdere factoren tegelijk aanpakken. Hiervoor hebben we het computersimulatiemodel verder ontwikkeld met een aanvullende dataset. Vervolgens hebben we opnieuw de veranderbare leefstijlfactoren geordend op preventief potentieel, maar deze keer per persoon. We vonden dat de meest gunstige leefstijlinterventie flink kan verschillen tussen mensen. Daarnaast vonden we een toegevoegde waarde van geïndividualiseerde interventies en interventies op twee factoren tegelijk. Deze modellen kunnen in de toekomst mogelijk gebruikt worden om nieuwe wetenschappelijke studies te sturen.

De modellen in dit proefschrift laten zien dat een systeemaanpak mogelijk is en nieuwe inzichten oplevert die kunnen bijdragen aan toekomstig onderzoek. We hopen dat dit verder systeemdenken inspireert en zal bijdragen aan effectieve benaderingen voor complexe aandoeningen, waaronder de ziekte van Alzheimer.

Het volledige proefschrift is te downloaden via: <https://repository.ubn.ru.nl/handle/2066/297638>.