



UvA-DARE (Digital Academic Repository)

Complexiteit van ziekten

Een moderne visie in tijden van vergrijzing en multimorbiditeit

Olde Rikkert, M.G.M.; van Zuijlen, P.P.M.; de Kleuver, M.; van Reekum, A.; Hoekstra, A.G.; Sloot, P.M.A.

Publication date

2019

Document Version

Final published version

Published in

Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde

License

Article 25fa Dutch Copyright Act

[Link to publication](#)

Citation for published version (APA):

Olde Rikkert, M. G. M., van Zuijlen, P. P. M., de Kleuver, M., van Reekum, A., Hoekstra, A. G., & Sloot, P. M. A. (2019). Complexiteit van ziekten: Een moderne visie in tijden van vergrijzing en multimorbiditeit. *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde*, 163(35), [D3970]. <https://www.ntvg.nl/artikelen/complexiteit-van-ziekten>

General rights

It is not permitted to download or to forward/distribute the text or part of it without the consent of the author(s) and/or copyright holder(s), other than for strictly personal, individual use, unless the work is under an open content license (like Creative Commons).

Disclaimer/Complaints regulations

If you believe that digital publication of certain material infringes any of your rights or (privacy) interests, please let the Library know, stating your reasons. In case of a legitimate complaint, the Library will make the material inaccessible and/or remove it from the website. Please Ask the Library: <https://uba.uva.nl/en/contact>, or a letter to: Library of the University of Amsterdam, Secretariat, Singel 425, 1012 WP Amsterdam, The Netherlands. You will be contacted as soon as possible.

DISCLAIMER



Onafhankelijke informatie is niet gratis. Het NTvG investeert veel geld om het hoge niveau van haar artikelen te waarborgen, door een proces van peer-review en redactievoering. Het NTvG kan alleen bestaan als er voldoende betaalde abonnementen zijn. Het is niet de bedoeling dat onze artikelen worden verspreid zonder betaling. Wij rekenen op uw medewerking.

Complexiteit van ziekten

Een moderne visie in tijden van vergrijzing en multimorbiditeit

Marcel G.M. Olde Rikkert, Paul P.M. van Zuijlen, Marinus de Kleuver, Ariëtte van Reekum, Alfons G. Hoekstra en Peter M.A. Sloot

Samenvatting

De complexiteit van de patiëntenzorg neemt snel toe doordat het aantal patiënten met complexe multimorbiditeit toeneemt. Niet alleen de patiënt als geheel, maar ook de netwerken van organen, weefsels en cellen zijn een complex adaptief systeem (CAS). Een CAS wordt gedefinieerd als een netwerk van meerdere onderdelen ('agents') met veel onderlinge terugkoppelingsrelaties, waartussen een circulaire causaliteit bestaat; de voorspelbaarheid van een CAS is per definitie beperkt.

De huidige richtlijnen en de evidencebased geneeskunde gaan echter uit van voorspelbaarheid van ziekte en van medische interventies die daarop gericht zijn.

De hersenen van een arts vormen een complex neurale netwerk dat veel beter kan omgaan met complexe situaties dan een richtlijn. De arts krijgt bovendien in de nabije toekomst hulp van geavanceerde computersimulatiemodellen die betere diagnostische analyses doen op basis van gedetailleerdere fenotypering en die mogelijke ziektebelopen en behandeluitkomsten accurater kunnen voorspellen.

Onderzoek laat overduidelijk zien dat obesitas niet goed behandeld kan worden vanuit de simpele monocausale gedachte dat obesitas veroorzaakt wordt door te veel eten of te weinig energieverbruik en dat de oplossing minder eten of meer energieverbruik is.¹ Die aanpak van overgewicht is geprobeerd met talloze diëten en met tv-programma's als *The Biggest Loser*, waarin afvallen werd gepropageerd door vrijwel niets te eten en keihard te sporten. Het startgewicht van de deelnemers daalde in 6 weken tijd van maar liefst 150 naar 90 kg, maar na 6 jaar wogen zij weer ruim 130 kg.² Klaarblijkelijk is duurzaam gewichtsverlies vele malen complexer dan sporten en vrijwel niets eten.¹

Op de eerste plaats is er sprake van multicausaliteit: genen, opvoeding, gedrag, psychologie en de obesogene samenleving bepalen via complexe interacties samen het resultaat voor het individu en de samenleving.³ Op de tweede plaats is er sprake van niet-lineariteit: interventies leiden tot onvoorspelbare en soms paradoxale veranderingen in het complexe systeem van factoren dat het gewicht bepaalt. Zo kregen de deelnemers aan het tv-programma *The Biggest Loser* als gevolg van het extreme dieet een efficiëntere stofwisseling en dat leidde later weer tot een gewichtstoename bij een gelijke calorie-inname als voorheen.²

Maar er bestaan nog andere onvoorspelbare complexe verbanden tussen de oorzaken van obesitas en verschillende interventies. Iemand met obesitas die extreem gaat bewegen heeft een hoog risico op 'bijwerkingen', zoals gewrichtsklachten en angina pectoris, waardoor het beweegniveau zelfs lager wordt dan vóór de interventie. Ook kan extreem bewegen leiden tot een disproportioneel hongergevoel, waardoor iemand juist aankomt in plaats van afvalt. Obesitas vergt dus een complexere manier van denken, waarbij rekening wordt gehouden met multicausaliteit en niet-lineaire interacties. Dit is de focus van de moderne wetenschap van complexe systemen.

De medische wetenschap en de patiëntenzorg worden steeds complexer. Dit komt niet alleen door het groeiende aantal behandelmogelijkheden, maar is vooral het gevolg van het feit dat steeds meer patiënten een of meer multifactoriële chronische ziekten hebben.⁴ Hierdoor worden artsen en patiënten steeds onzekerder over de keuzes die zij maken op het gebied van diagnostiek en behandeling.⁵ Richtlijnen en kwaliteitsindicatoren helpen slechts in beperkte mate bij het maken van die keuzes, omdat ze vrijwel allemaal op één ziekte gericht zijn. De klinische realiteit is simpelweg te complex om in een richtlijn te vatten: de veronderstelling van lineaire causaliteit leidt vaak tot (te) simpele besluitvormingsprocessen. Bovendien nemen artsen de onderlinge beïnvloeding van ziekten niet of nauwelijks mee in het klinisch redeneren, en besteedt de opleiding daar weinig tot geen aandacht aan. De meeste artsen veronderstellen nog steeds dat klachten worden veroorzaakt door één ziekte en dat ziekten veroorzaakt worden door een enkele oorzaak, en zoeken middels reductionisme naar oplossingen.

In dit artikel gaan we in op gemeenschappelijke kenmerken van complexe ziekten, complexe adaptieve systemen en de grote betekenis die de wetenschappelijke bestudering hiervan (complexiteitswetenschap of 'complexity science') kan hebben op de individuele patiëntenzorg en de gehele medische wetenschap.

Wat is een complex adaptief systeem?

Volgens Van Dale is een systeem complex of ingewikkeld wanneer 'het is samengesteld uit ongelijksoortige of ongelijkwaardige delen'.⁶ De complexiteitswetenschap maakt onderscheid tussen gecompliceerde en complexe systemen. Gecompliceerde systemen, zoals bijvoorbeeld chirurgische robots, kunnen weliswaar uit vele niet-gelijksoortige delen bestaan, maar hun gedrag is uiteindelijk exact voorspelbaar. Analoog hieraan zitten er bij het syndroom van Down veel verschillende 'schakels' tussen de trisomie van chromosoom 21 en het uiteindelijke fenotype, maar dat fenotype is heel goed voorspelbaar.

Die voorspelbaarheid is veel geringer bij complexe systemen; dit zijn netwerken van meerdere onderdelen ('agents') met veel onderlinge terugkoppelingsrelaties, waartussen een circulaire causaliteit bestaat. De kip-of-eivraag, zoals die bij de relatie tussen het microbioom en depressie, is daardoor niet te beantwoorden. Voor dit soort complexe biologische systemen is deze vraag te simpel. Gedrag van niet-lineaire systemen kan niet ontleed en voorspeld worden door ontrafeling van alle onderdelen.

Complexe systemen zijn evolutionair gezien een logische ontwikkeling, omdat ze hun gedrag kunnen aanpassen aan veranderingen in de omgeving en 'adaptief' zijn. Een systeem dat zich zo gedraagt en evolueert noemen we een 'complex adaptief systeem' (CAS).⁷ In tabel 1 staan de belangrijkste kenmerken van een CAS.⁵ Hoewel de voorspelbaarheid van een CAS per definitie beperkt is, kunnen de uitkomsten van interventies in het systeem achteraf vaak wel verklaard of begrepen worden. Niet alleen de patiënt als geheel, maar ook de netwerken van organen, weefsels en cellen zijn een CAS. Een CAS is een open systeem dat continu energie verbruikt om intern te zorgen voor voldoende orde. Hiermee onderscheidt een CAS zich van gesloten chemische of natuurkundige systemen. Levende materie zou als gesloten systeem snel ten onder gaan aan de tweede hoofdwet van de thermodynamica, die toename van entropie en dus verlies van orde voorschrijft. Het cruciale dynamische proces van homeostase, dat juist het interne milieu bewaakt, is afhankelijk van 'homeokinese' in complexe open systemen: door energieverbruik wordt buiten het systeem een toename van entropie gerealiseerd, terwijl deze intern constant blijft.⁸

kenmerk	omschrijving	voorbeeld	
		medisch	ecologisch
interacties tussen onderdelen	verschillende onderdelen ('agents') beïnvloeden elkaar, vaak met positieve of negatieve terugkoppelingen	complexe samenhang tussen verschillende orgaanfuncties	complexe samenhang tussen verschillende plant- en diersoorten
niet-lineariteit	kleine verandering van één component kan tot grote verandering in het gedrag van het gehele systeem leiden (en vice versa)	plotseling ontstaan van een delier bij een patiënt met een infectie	waterbloei door temperatuurstijging
onvoorspelbaarheid	het systeem is niet goed te voorspellen op basis van lineair-causale modellen	beperkte voorspelbaarheid van de effectiviteit van polyfarmacie	beperkte voorspelbaarheid van het klimaat door toename van CO ₂ -uitstoot
emergentie	het gedrag van het systeem is niet te herleiden tot het gedrag van individuele onderdelen; een nieuw evenwicht kan abrupt of geleidelijk ontstaan, waarbij zelforganisatie van het systeem een leidende rol speelt	uiteindelijke succes van een oncologische behandeling	onvoorziene groei van het aantal grote grazers in de Oostvaardersplassen
adaptatievermogen	individuele onderdelen en hun interacties veranderen in de loop van de tijd, waardoor het gehele systeem zich kan aanpassen aan een veranderende omgeving	aanpassingsvermogen aan veroudering is mede bepalend voor de impact van een chronische ziekte	aanpassingsvermogen van ijsberen aan de smeltende ijskap is bepalend voor hun overleving
historie	het huidige gedrag van het systeem wordt in belangrijke mate bepaald door de evolutie van het systeem in de loop van de tijd	opleidingsniveau is mede bepalend voor het risico op dementie	het bijvoeren van grote grazers in de winter vergoot het risico op overbevolking en honger in de daaropvolgende winter

Tabel 1
Kenmerken en voorbeelden van een complex adaptief systeem

De individuele presentatie van een chronisch ziekteproces is de resultante van de complexe, vaak multifactoriële verstoring van deze complexe adaptieve biologische en psychische systemen. Dit heet in de CAS-terminologie 'emergentie'. Ook zorginstellingen gedragen zich vaak als een CAS door complexe interacties tussen afdelingen, zorgprofessionals en de omgeving. Wij gaan niet

verder in op de implicaties hiervan bij zorginnovatie en veranderprocessen, hoewel ze wel zeer relevant zijn voor sturing en beleid in de zorg.⁹

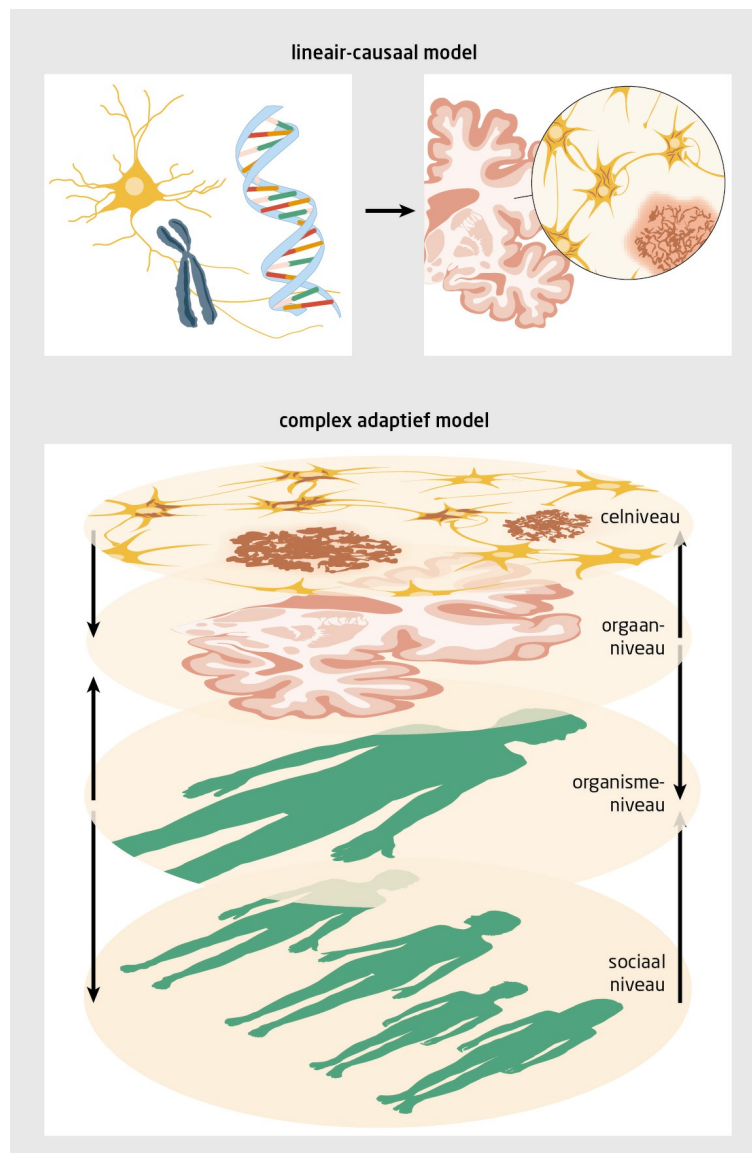
De CAS-terminologie is met name ontwikkeld door natuurkundige en Nobelprijswinnaar Murray Gell-Mann en informaticus John Holland. Nadien is die kennis succesvol toegepast in allerlei disciplines, zoals ecologie, economie, energiebeheer, defensie en onderwijs.⁷ De laatste jaren wordt steeds duidelijker dat ook de gezondheidszorg en de geneeskunde baat hebben bij toepassing van kennis en methoden uit de complexiteitswetenschap.^{10,11}

Een voorbeeld: ziekte van Alzheimer

Er zijn specifieke onderzoeksmethoden om complexe systemen te bestuderen. Vaak worden modellen gebruikt om een overzicht te krijgen van de relevante componenten en hun interacties, zoals kwalitatieve of kwantitatieve modellen, modellen met netwerkanalyses, computersimulatiemodellen of wiskundige modellen met tijdreeksanalyses. Deze modellen hebben geleid tot verbeterde inzichten in dynamische lichamelijke en psychische veerkracht en in het risico op acute veranderingen of 'tipping points' bij chronische ziekten.^{12,13}

Lineair-causale modellen, zoals de 'amyloïd-cascade-hypothese' bij de ziekte van Alzheimer, zijn bij chronische, aan leeftijd gerelateerde ziekten vaak onvoldoende in staat om de betrokkenheid te verklaren van alle factoren die beschermend zijn of het ziekterisico verhogen. Zo is in meerdere studies aangetoond dat de leeftijdsspecifieke incidentie van dementie in 6 landen met een hoog inkomen in de afgelopen 40 jaar met 20-40% is gedaald.¹⁴ In die periode is geen β -amyloïdverlagend geneesmiddel geïntroduceerd, en dus moeten andere, complexere modellen de afname van de incidentie verklaren. In die modellen spelen verschillende factoren een rol, zoals verbeterde scholing en sociaaleconomische omstandigheden en succesvolle interventies ter preventie en behandeling van hart- en vaatziekten.¹⁵ Bovendien zijn de complexe hersensystemen van de mens in staat om zich op uiteenlopende manieren aan te passen aan Alzheimer-gerelateerde schade. Uit de Nun-studie bleek dat een relatief groot aantal nonnen van wie de hersenen bij obductie aan de criteria voor de ziekte van Alzheimer voldeden, in het dagelijks leven geen tekenen van dementie liet zien.¹⁶ Omgekeerd vertoonden sommige nonnen wél tekenen van dementie, terwijl hun hersenen bij obductie weinig kenmerken van de ziekte van Alzheimer vertoonden.¹⁶

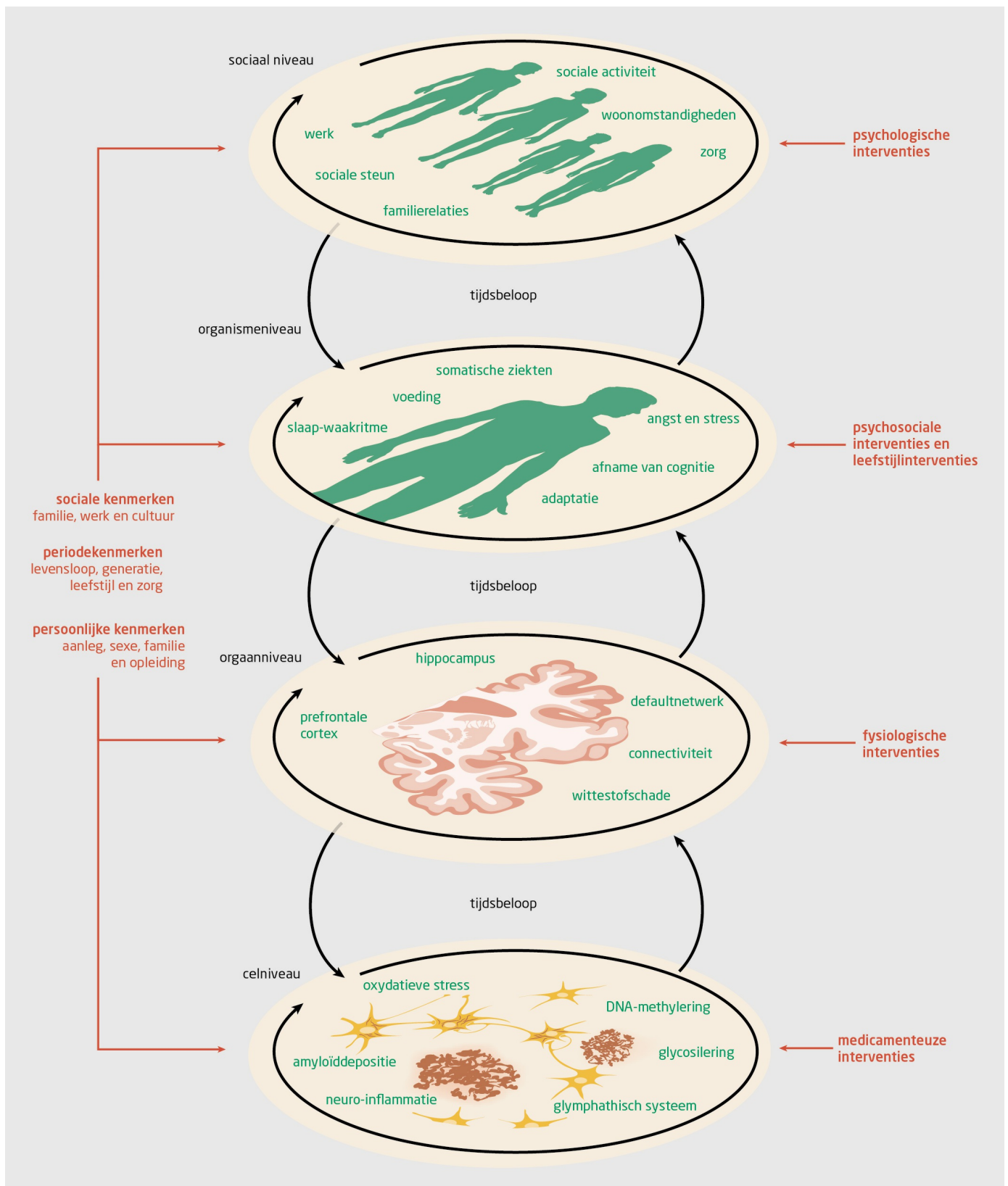
Deze complexe verbanden tussen cellulaire schademechanismen, structurele hersenschade en het gedrag van het individu in interactie met zijn omgeving, laten zich veel beter verklaren door de hersenen als een CAS te beschouwen, met interacties binnen en tussen verschillende niveaus. De neuronale schade interacteert met de functies van de hersenen, de activiteiten van de persoon en diens sociale gedrag (figuur 1). Analooq hieraan is de beschrijving van de complexe pathofysiologie van dementie door herhaaldelijke hersenschuddingen bij mensen die een contactsport beoefenen.¹⁷ De complexe interacties bevinden zich in beide gevallen op verschillende ruimtelijke niveaus (van microscopisch tot macroscopisch) en in verschillende tijdschalen (van zeer snel voor de cellulaire processen tot zeer langzaam voor de verandering in cognitieve functies).



Figuur 1
Van een lineair-causaal model naar een complex adaptief systeem bij de ziekte van Alzheimer

Van wetenschap naar praktijk

Het toepassen van kennis over complexe systemen kan in de geneeskunde het meest direct vruchten afwerpen door nieuwe modellen te gebruiken bij het klinisch redeneren over een complexe casus.¹⁸ Zo kan in geval van de ziekte van Alzheimer een complex model waarin de waarschijnlijke verbanden tussen leefstijlfactoren en hersenschade zijn opgenomen, helpen om individuele ziektegeschiedenissen beter te begrijpen en om patiënten te motiveren om hun leefstijl aan te passen door hen die verbanden uit te leggen (figuur 2).



Figuur 2
Complex model van leefstijlfactoren die gerelateerd zijn aan het Alzheimer-risico

Een dergelijk model kan een aanvulling zijn op het gebruikelijke hypothetisch deductieve redeneren en het oplossen van problemen via patroonherkenning. Hiertoe moet allereerst de complexiteit van de casus herkend worden en moeten de daarmee gepaard gaande onzekerheid en praktijkvariatie benoemd worden.⁵ Om de factoren te identificeren die de complexiteit van de casus bepalen, kan nader onderzoek worden gedaan naar de context (tabel 2).¹⁹ Hierna kan een model worden gemaakt van alle relevante factoren en hun veronderstelde interacties.¹⁸

factor	omschrijving
biomedische factoren	
polygenetische etiologie	het ontstaan van veel ziekten wordt bepaald door een groot aantal genen en complexe, multifactoriële epigenetische invloeden
multimorbiditeit	2 of meer ziekten die al dan niet toevallig bij één patiënt voorkomen
veroudering	proces van toenemende cel- en weefselschade dat interacteert met ziektemechanismen en dat bij elk mens optreedt
ziekte-ernst	mate waarin een ziekte invloed heeft op biomedische en psychosociale functies
kwetsbaarheid	afname van reservecapaciteit, waardoor iemand gevoeliger is voor geringe stressoren
veerkracht	mate waarin iemand in staat is om snel en volledig te herstellen van een ziekte
begeleidende symptomen	psychische symptomen die optreden bij lichamelijke aandoeningen, of lichamelijke symptomen die optreden bij psychische aandoeningen
historische factoren en omgevings- en gedragsfactoren	
sociaal-economisch	werk, inkomen, zorgvoorziening, verzekering en belasting als mantelzorger
cultureel	opleiding, taal, etniciteit, religie en geletterdheid
fysieke omgeving	woonsituatie, klimaat en afstand tot zorgvoorzieningen en sociale voorzieningen
leefstijl	rookgedrag, alcoholgebruik, beweging, medicatiegebruik en voeding
levensgeschiedenis	ingrijpende 'life events'

Tabel 2
Contextuele factoren die bepalend zijn voor de complexiteit van een casus

Tot het moment dat nieuwe technieken om complexe biologische systemen te analyseren de klinische praktijk bereiken, kan een arts relevante patiënt- en omgevingsfactoren alleen door middel van klinisch redeneren samenvoegen in een netwerkmodel om de pathofysiologie beter te begrijpen (zie figuur 2). De arts kan de verschillende interacties tussen die factoren beredeneren aan de hand van de kenmerken van een CAS-principes (zie tabel 1) en nagaan hoe die interacties in het verleden hebben geleid tot een nieuw evenwicht en verstoringen daarvan. Op grond van deze analyse, kennis en ervaring met soortgelijke ziektegeschiedenissen kan de arts een advies voor diagnostiek en behandeling geven.^{19,20} Vervolgens moet de arts nagaan of het advies aansluit bij de voorkeuren van de patiënt. Bij deze manier van gezamenlijke besluitvorming wordt naar de zogeheten 'sweet spot' van het meest passende behandelplan gezocht.²⁰ Tot slot is het van belang om in complexe klinische situaties het ziektebeloop van de individuele patiënt goed te monitoren, aangezien dat vooraf slechts beperkt voorspelbaar is.

Deze benadering wordt echter onvoldoende benadrukt in de huidige richtlijnen en de evidencebased geneeskunde, die beide immers uitgaan van voorspelbaarheid van ziekte en van medische interventies die daarop gericht zijn. Ook neemt deze benadering aanvankelijk meer tijd in beslag dan een consult van 5-10 minuten, en dat vraagt om een andere werkwijze van zorgverleners, managers en beleidsmakers. Deze tijdsinvestering betaalt zich echter uiteindelijk terug in de vorm van effectievere en doelmatigere diagnostiek en behandeling.⁵

In de nabije toekomst worden artsen in het analyse- en besluitvormingsproces ongetwijfeld ondersteund door hulpmiddelen die gebruikmaken van kunstmatige intelligentie en computersimulatiemodellen van complexe systemen. Hoe die hulpmiddelen er uiteindelijk uitzien, is niet te voorspellen. Paradoxaalwijs is waarschijnlijk een langere consultduur nodig voor adequate gezamenlijke besluitvorming. Daarbij is sinds een aantal jaar de behoefte aan een langere consultduur in elke spreekkamer merkbaar, omdat patiënten mondiger worden en de klachten complexer.²¹

Toekomstige uitdagingen

Omdat het aantal patiënten met complexe multimorbiditeit toeneemt, is de ontwikkeling van technieken om complexe biologische

systemen te analyseren urgent en van groot belang.^{4,9,10} Met name artsen en verpleegkundigen hebben met deze groep complexe patiënten te maken en zij hebben dus voordeel van die technische innovatie.

Verdieping van het klinisch redeneren verdient nu al een plaats in de basisopleiding tot arts en in de vervolgopleidingen. Kennis alleen is niet voldoende, en moet aangevuld worden met praktijkonderwijs. In de zorg, de geneeskundeopleiding en de vervolgopleidingen heeft men veel baat bij computermodellen die de complexiteit van patiënten in kaart kunnen brengen, uitkomsten van verschillende behandelingen kunnen doorrekenen en onzekerheden kunnen simuleren.^{9,10} Deze modellen moeten echter eerst verder ontwikkeld, onderzocht en toegepast worden.

In andere wetenschappelijke disciplines, zoals de biologie, sociologie en meteorologie, wordt al wel veel gebruikgemaakt van complexe computermodellen om interacties tussen factoren die sterk verschillen in snelheid en omvang te begrijpen en uit te leggen.^{7,13} Het huidige biomedische onderzoek is – vanuit lineair reductionistisch perspectief – nog in hoge mate gericht op een specifieke ziekte of discipline, terwijl wetenschappelijke vooruitgang in de analyse van complexe systemen juist interdisciplinair onderzoek nodig heeft. Biomedische onderzoekers moeten kunnen samenwerken met artsen, computerwetenschappers, epidemiologen, biologen, wiskundigen, sociale wetenschappers en beleidsmakers. Het is wenselijk dat niet alleen genetisch, moleculair en cellulair onderzoek, maar ook interdisciplinair onderzoek wordt gestimuleerd. De Nederlandse Organisatie voor Wetenschappelijk Onderzoek heeft al enkele jaren een klein onderzoeksprogramma voor ‘complexity science’, maar dat verdient een sterke stimulans, gezien het toenemende aantal patiënten met complexe multimorbiditeit.

In de komende jaren wordt het makkelijker om complexe modellen te bouwen, doordat met draagbare sensoren allerlei metingen op lichamelijk, psychisch en sociaal vlak gedaan kunnen worden. Net als voor de hypothesevrije analyses door ‘machine learning’, ligt er een grote uitdaging voor hypothese-gestuurd simulatieonderzoek en voor het combineren van beide aanpakken. Zo kunnen we complexe aandoeningen, zoals de ziekte van Alzheimer en lage rugpijn, beter leren begrijpen en behandelen op basis van gedetailleerde analyses van de interacties tussen moleculaire en cellulaire biologische systemen en hun interacties met factoren op hogere schaalniveaus, zoals sociale isolatie, eenzaamheid en toename van aan werk gerelateerde stress.

Tot slot

Artsen krijgen in de toekomst steeds meer vragen waarop lineair-causale modellen geen zekere antwoorden kunnen geven en moeten in toenemende mate leren omgaan met de onzekere uitkomsten van hun medisch handelen. Het is niet zinvol om voor patiënten met complexe multimorbiditeit individuele behandelrichtlijnen op te stellen. Medicamenteuze en niet-medicamenteuze behandelingen beïnvloeden elkaar en zijn vaak niet samen uitvoerbaar.²² Ook het uitvoeren van studies waarin de deelnemers op groepsniveau gerandomiseerd worden tussen verschillende combinaties van ziekten en geneesmiddelen is niet zinvol. N = 1-trials passen beter bij de zoektocht naar bewijs van de effectiviteit van combinaties van medicijnen en spelen beter in op de grote heterogeniteit tussen patiënten.²³

De hersenen van een arts vormen een complex neurale netwerk dat veel beter kan omgaan met complexe situaties dan een richtlijn wanneer het hierin voldoende getraind is. Zeker wanneer meerdere richtlijnen tegelijk van toepassing zijn bij een patiënt met complexe multimorbiditeit. De arts krijgt bovendien in de nabije toekomst hulp van geavanceerde computersimulatiemodellen die betere diagnostische analyses doen op basis van gedetailleerdere fenotypering en die mogelijke ziektebelopen en behandeluitkomsten accurater voorspellen. Op deze terreinen zijn grote ontwikkelingen gaande, zoals de toepassing van kunstmatige intelligentie om radiologische beelden te beoordelen en moleculaire fingerprints en digitale orgaan- en patiëntmodellen.

Bij complexe ziekten heeft de geneeskunde behoefte aan innovatieve pathofysiologische modellen die zo complex zijn als nodig, maar niet complexer. Of zoals Einstein zei: ‘Beschrijf de natuur zo simpel mogelijk, maar niet simpeler.’

- Online artikel en reageren op ntvg.nl/D3970
- Radboudumc, Nijmegen. Afd. Geriatrie: prof.dr. M.G.M. Olde Rikkert, klinisch geriater (tevens: Radboudumc Alzheimer Centrum en Donders Centre for Neuroscience). Afd. Orthopedie: prof.dr. M. de Kleuver, orthopedisch chirurg, Rode Kruis Ziekenhuis, Brandwondencentrum en afd. Plastische, Reconstructieve en Handchirurgie, Beverwijk; prof.dr. P.P.M. van Zuijlen, plastisch chirurg (tevens: Amsterdam UMC, locatie VUmc, afd. Plastische, Reconstructieve en Handchirurgie en Amsterdam Movement Sciences, Amsterdam). GGZ Breburg, Raad van Bestuur, Tilburg; drs. A. van Reekum, psychiater. Universiteit van Amsterdam, Faculteit Natuurwetenschappen, Wiskunde en Informatica, Amsterdam. Informatics Institute, Computational Science Lab: prof.dr.ir. A.G. Hoekstra, computational scientist. Institute for Advanced Study: prof.dr. P.M.A. Sloot, complex systems scientist (tevens: Nanyang Technological University, Complexity Institute, Singapore).
- Contact: M.G.M. Olde Rikkert (marcel.olderikkert@radboudumc.nl)
- Belangenconflict en financiële ondersteuning: er zijn mogelijke belangen gemeld bij dit artikel. ICMJE-formulieren met de belangenverklaring van de auteurs zijn online beschikbaar bij dit artikel.

- Dr. Marianne van Iersel, klinisch geriater, en dr. Jaap Deinum, internist, beiden werkzaam in het Radboudumc, gaven commentaar op een eerdere versie van dit manuscript. Evi Olde Rikkert, MA, ontwikkelde eerdere versies van de figuren.
- Aanvaard op 26 juni 2019
- Citeer als: Ned Tijdschr Geneesk. 2019;163:D3970

Literatuur

1. Johns DJ, Hartmann-Boyce J, Jebb SA, Aveyard P; Behavioural Weight Management Review Group. Diet or exercise interventions vs combined behavioral weight management programs: a systematic review and meta-analysis of direct comparisons. *J Acad Nutr Diet*. 2014;114:1557-68. [doi:10.1016/j.jand.2014.07.005](https://doi.org/10.1016/j.jand.2014.07.005). [Medline](#)
2. Fothergill E, Guo J, Howard L, et al. Persistent metabolic adaptation 6 years after “The Biggest Loser” competition. *Obesity (Silver Spring)*. 2016;24:1612-9. [doi:10.1002/oby.21538](https://doi.org/10.1002/oby.21538). [Medline](#)
3. [Tackling obesities: future choices – full systems map \(high resolution\)](#). Londen: Government Office for Science; 2007.
4. [Multimorbidity: a priority for global health research](#). Londen: The Academy of Medical Sciences; 2018.
5. Chang S, Lee TH. Beyond Evidence-Based Medicine. *N Engl J Med*. 2018;379:1983-5. [doi:10.1056/NEJMp1806984](https://doi.org/10.1056/NEJMp1806984). [Medline](#)
6. Van Dale Groot woordenboek van de Nederlandse taal. 15e dr. Utrecht: Van Dale Uitgever; 2015.
7. Boulton JG, Allen PM, Bowman C. Embracing complexity. Strategic perspectives for an age of turbulence. Oxford: University Press; 2015.
8. Macklem PT, Seely A. Towards a definition of life. *Perspect Biol Med*. 2010;53:330-40. [doi:10.1353/pbm.0.0167](https://doi.org/10.1353/pbm.0.0167). [Medline](#)
9. Braithwaite J. Changing how we think about healthcare improvement. *BMJ*. 2018;361:k2014. [doi:10.1136/bmj.k2014](https://doi.org/10.1136/bmj.k2014). [Medline](#)
10. Braithwaite J, Churruarín K, Long JC, Ellis LA, Herkes J. When complexity science meets implementation science: a theoretical and empirical analysis of systems change. *BMC Med*. 2018;16:63. [doi:10.1186/s12916-018-1057-z](https://doi.org/10.1186/s12916-018-1057-z). [Medline](#)
11. Olde Rikkert M. [Context en bewijs gaan prima samen](#). *Med Contact*. 2017;31-32:34-6.
12. Olde Rikkert MG, Dakos V, Buchman TG, et al. Slowing down of recovery as generic risk marker for acute severity transitions in chronic diseases. *Crit Care Med*. 2016;44:601-6. [doi:10.1097/CCM.0000000000001564](https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000001564). [Medline](#)
13. Scheffer M, Bolhuis JE, Borsboom D, et al. Quantifying resilience of humans and other animals. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2018;115:11883-90. [doi:10.1073/pnas.1810630115](https://doi.org/10.1073/pnas.1810630115). [Medline](#)
14. Hunter S, Smailagic N, Brayne C. Dementia research: populations, progress, problems, and predictions. *J Alzheimers Dis*. 2018;64:S119-43. [doi:10.3233/JAD-179927](https://doi.org/10.3233/JAD-179927). [Medline](#)
15. Livingston G, Sommerlad A, Orgeta V, et al. Dementia prevention, intervention, and care. *Lancet*. 2017;390:2673-734. [doi:10.1016/S0140-6736\(17\)31363-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)31363-6). [Medline](#)
16. Mortimer JA. The Nun Study: risk factors for pathology and clinical-pathologic correlations. *Curr Alzheimer Res*. 2012;9:621-9. [Medline](#)
17. Chen HI, Burke JF, Cohen AS. Editorial: traumatic brain injury as a systems neuroscience problem. *Front Syst Neurosci*. 2016;10:100. [doi:10.3389/fnsys.2016.00100](https://doi.org/10.3389/fnsys.2016.00100). [Medline](#)
18. Jack E, Maskrey N, Byng R. SHERPA: a new model for clinical decision making in patients with multimorbidity. *Lancet*. 2018;392:1397-9. [doi:10.1016/S0140-6736\(18\)31371-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)31371-0). [Medline](#)
19. Corazza GR, Formagnana P, Lenti MV. Bringing complexity into clinical practice: an internistic approach. *Eur J Intern Med*. 2019;61:9-14. [doi:10.1016/j.ejim.2018.11.009](https://doi.org/10.1016/j.ejim.2018.11.009). [Medline](#)
20. Fried TR. Shared decision making--finding the sweet spot. *N Engl J Med*. 2016;374:104-6. [doi:10.1056/NEJMp1510020](https://doi.org/10.1056/NEJMp1510020). [Medline](#)
21. Pieterse AH, Stiggelbout AM, Montori VM. Shared decision making and the importance of time. *JAMA*. 19 april 2019 (epub). [doi:10.1001/jama.2019.3785](https://doi.org/10.1001/jama.2019.3785). [Medline](#)
22. Boyd CM, Darer J, Boult C, Fried LP, Boult L, Wu AW. Clinical practice guidelines and quality of care for older patients with multiple comorbid diseases: implications for pay for performance. *JAMA*. 2005;294:716-24. [doi:10.1001/jama.294.6.716](https://doi.org/10.1001/jama.294.6.716). [Medline](#)
23. Stunnenberg BC, Raaphorst J, Groenewoud HM, et al. Effect of mexiletine on muscle stiffness in patients with nondystrophic myotonia evaluated using aggregated N-of-1 trials. *JAMA*. 2018;320:2344-53. [doi:10.1001/jama.2018.18020](https://doi.org/10.1001/jama.2018.18020). [Medline](#)

Kernpunten

- Artsen krijgen in de toekomst steeds meer vragen waarop lineair-causale modellen geen zekere antwoorden kunnen geven.
- De pathogenese van de meeste chronische, aan leeftijd gerelateerde ziekten is multifactorieel en kan niet verklaard worden door lineair-causale modellen.
- De hersenen van een arts vormen een complex neurale netwerk dat veel beter kan omgaan met complexe situaties dan een

richtlijn.

- Bij complexe ziekten heeft de geneeskunde behoefte aan innovatieve pathofysiologische modellen die zo complex zijn als nodig, maar niet complexer.