

PŮVODNÍ PRÁCE

Alzheimerova choroba a stárnutí populace – predikce s pomocí systémového modelování

Ageing and Alzheimer disease – system dynamics model prediction

Hana Tomášková • Jitka Kühnová • Kamil Kuča

Došlo: 4. května 2016 / Přijato: 16. června 2016

Souhrn

Práce pojednává o modelu systémové dynamiky aplikovaný na predikci počtu pacientů s Alzheimerovou chorobou v EU a její možné finanční dopady. Demence při Alzheimerově chorobě je nejrozšířenějším typem demence a je vysoce spjata s věkem člověka – pacienta. Většina lidí je Alzheimerovou chorobou diagnostikována, když jsou starší 64 let. Stárnutí populace bude aktuálním problémem ještě několik desetiletí v důsledku nízké porodnosti a kontinuálního zvyšování střední délky života. Z tohoto důvodu je proto třeba se zaměřit na predikční modely Alzheimerovy choroby a jejich dopadů nejen na ekonomiku.

V článku je představen dynamický modelovací přístup systémové dynamiky. Vytvořený model populace EU a pacientů s AD je v závěru rozšířen o submodel financí, odhadující náklady na pacienty dle tří dostupných nákladových studií.

Klíčová slova: systémová dynamika • Alzheimerova choroba • stárnutí populace

Summary

The aim of the paper is to describe a system dynamics model applied on a prediction of the number of patients with Alzheimer's disease in the EU in the future and

related financial impacts. Dementia resulting from Alzheimer's disease is the most widely spread type of dementia and is highly connected with the age of the person – the patient. Most people are diagnosed with Alzheimer's disease when they are older than 64. The ageing of population will be an ongoing problem in the next few decades due to a low birth rate and increasing life expectancy. This is a reason to focus on prediction models of Alzheimer's disease and its impact on economy. The paper presents a dynamic modelling approach of system dynamics. The created model of the EU population and patients with AD is expanded by a financial submodel at the end. This submodel estimates the cost on patients from three available cost studies.

Key words: systém dynamic • Alzheimer's disease • population ageing

Úvod

Nejrozšířenějším typem demence u starších lidí je demence při Alzheimerově chorobě. Dá se říci, že dvě třetiny starších a jedna třetina „mladších“ pacientů (50–65 let) s demencí mají Alzheimerovu chorobu. Alzheimerova choroba (z anglického Alzheimer's disease – AD), její průběh či odhady vývoje počtů pacientů jsou aktuálním tématem, kterým se zabývá nejen vědecký článek. Tento článek ukazuje možnost využití systémové dynamiky v predikčním modelování populace s Alzheimerovou chorobou. Cílem je představit strukturu dynamického simulačního modelu populace EU s aplikací na pacienty s AD. Zaměřuje se na představení základních aspektů modelování systémovou dynamikou jako nástroje pro predikci populačního vývoje a snahy o kvantifikaci budoucího vývoje pacientů s Alzheimerovou chorobou.

Alzheimerova choroba je geneticky komplexní, pomalu progresivní, nevratné neurodegenerativní onemocnění mozku¹⁾. Dá se říci, že se jedná o rychle rostoucí celosvětovou epidemii. Jako nemoc začala být Alzheimerova choroba rozlišována před více než 100 lety, ale ještě 70 let trvalo, než začala být vnímána jako nejčastější typ

doc. Ing. Hana Tomášková, Ph.D. (✉)
Fakulta informatiky a managementu
Univerzita Hradec Králové
Rokitanského 62, 500 02 Hradec Králové
e-mail: hana.tomaskova@uhk.cz

J. Kühnová
Přírodovědecká fakulta
Univerzita Hradec Králové

K. Kuča
Centrum základního a aplikovaného výzkumu (CZAV)
Univerzita Hradec Králové

demence^{2,3}). Alzheimerova choroba je typ demence, který způsobuje problémy s pamětí, myšlením a chováním. Symptomy se obvykle vyvíjejí pomalu, zhoršují se v průběhu času a stávají se natolik závažné, že zasahují či dokonce znemožňují vykonávání každodenních činností⁴). Pacienti jsou proto v posledních fázích nemoci upoutáni na lůžko a vyžadují 24hodinovou péči. Jelikož nebyl doposud objeven žádný lék na tuto chorobu, končí úmrtím pacienta⁵). Marešová et al.⁶), Mohelská et al.⁷), Wimo et al.⁸), Mohelská a Marešová⁹) se zaměřují na ekonomické dopady Alzheimerovy choroby. Velkou roli v ekonomice Alzheimerovy choroby hraje i to, že v případě, kdy se v rodině vyskytne pacient s AD, některý z rodinných příslušníků přestane pracovat, aby se o daného pacienta mohl starat. Tento fakt a další zdravotní komplikace způsobují, že je pacient s AD poměrně velkou ekonomickou zátěží pro společnost¹⁰).

Největší a nejčastější kauzální vztah pro Alzheimerovu chorobu je věk. Většina lidí s Alzheimerovou chorobou je diagnostikována, když dosáhnou 65 let nebo více. V nadcházejících desetiletích bude velikost a věková struktura obyvatelstva Evropy dramaticky měněna v důsledku nízké porodnosti a kontinuálního zvyšování střední délky života. Tyto změny již samy o sobě přinášejí významné dopady na ekonomiky jednotlivých zemí. Marešová et al.¹¹) použili dynamickou simulaci modelování jako nástroj pro ilustraci ekonomických aspektů stárnutí populace. Finančními dopady Alzheimerovy choroby se zabývali například Mohelská et al.⁷), Carrillo¹²), Handels et al.¹³), Klímová et al.¹⁴), Marešová a Klímová¹⁵), Marešová et al.¹⁶), Mohelská et al.¹⁷).

Metodologie

Účelem simulačního modelu je modelovat, tedy ztvárnit obraz dynamického chování reálného systému. Simulační model napodobuje při svém chodu podstatné prvky a vztahy modelovaného systému. Stejně jako každé jiné modelování i u simulace se jedná o subjektivní, zjednodušené ztvárnění, které je vysoce závislé na mentálním modelu tvůrce nebo kompromisu mentálních modelů tvůrců. Mentálním modelem rozumíme vnitřní myšlenkový obraz systému, tedy jeho projekci „v hlavě“ tvůrce modelu.

Základem při tvorbě simulačního modelu je pochopení vztahů a vazeb modelovaného systému, a to nejen vztahů a prvků vnitřních, ale i vztahů s vnějším okolím a prvky v něm. Simulační model je reprezentován spustitelným počítačovým programem, který je napsán buď pomocí specializovaných programovacích jazyků, které byly navrženy pro simulaci, nebo standardními programovacími jazyky, případně využívá vhodně naprogramované prostředí umožňující návrhy simulačních systémů bez programovacích znalostí.

Systémová dynamika je součástí vědního oboru systémového inženýrství. Obecně se dá říci, že je metodou pomáhající při rozhodování identifikovat a analyzovat komplexní a dynamické chování uvnitř systému, sloužící pro modelování a simulaci. Tako a Robinson¹⁸) popisují, že se systémová dynamika používá pro pochopení, jak se systém vyvíjí v čase, a k porovnávání výstupů systému při rozdílných vstupních podmínkách a při různých

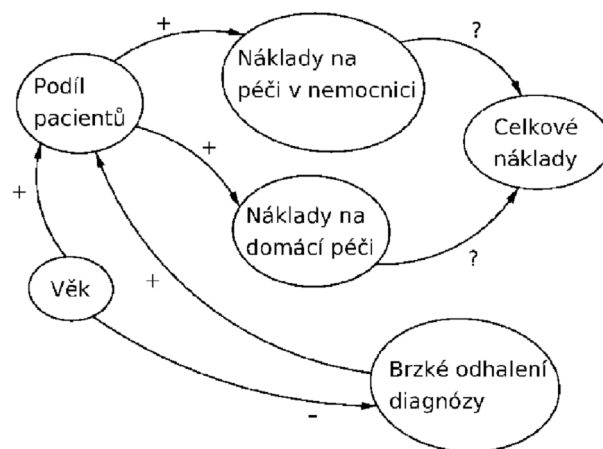
nastavení systému. Systémová dynamika dle Stermana et al.¹⁹) využívá pro své modely kombinaci lineárních a nelineárních diferenčních rovnic. Základní principy byly vyvinuty ke studiu manažerského dynamického rozhodování s využitím řídicích principů²⁰).

Nástroje pro modelování a simulace byly využity například jako multiagentní modelování tvorby granulomů v plicích²¹), multiagentní systémy asistovaného žití²²), nebo se Boger et al.²³) zabývali návrhem plánovacího systému, který používá Markovské rozhodovací procesy s cílem určit, kdy a jak zprostředkovat pomoc uživateli s demencí, kde je jako vodítko využívána aktivita mytí rukou.

Modelování

V první fázi procesu modelování systémovou dynamikou je potřeba identifikovat důležité proměnné a hlavně vztahy mezi těmito proměnnými. Pro tyto vztahy je vhodné použít typ diagramu nazývaný „Kauzální diagram“, případně „příčinný smyčkový diagram“. Kauzální diagram je tvořen základními proměnnými (prvky) systému a jejich vztahy. Vztah je v diagramu reprezentován jednoduchou šipkou, která je doplněna znaménkem + nebo –. Pozitivní znaménko označuje stejnou polaritu vztahu. Jinými slovy při nárůstu ovlivňujícího prvku dojde k nárůstu ovlivňovaného prvku. Negativní znaménko označuje opačnou polaritu vztahu, tedy při nárůstu ovlivňujícího prvku dojde k poklesu ovlivňovaného prvku.

Příklad kauzálního diagramu pro Alzheimerovu chorobu je uveden na obrázku 1.

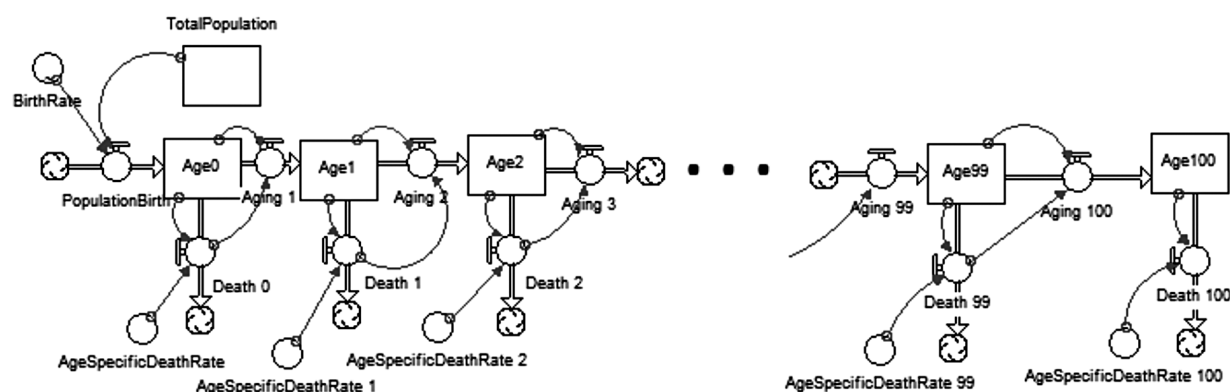


Obr. 1. Příčinný smyčkový diagram ekonomických aspektů Alzheimerovy choroby – vlastní zpracování²⁴)

Po určení základních prvků a vztahů s jejich polaritou je možné přistoupit k návrhu modelu v konkrétním SW podporujícím systémovou dynamiku. Pro tento účel byl zvolen modelovací nástroj STELLA iseesystems.com.

STELLA je uživatelsky příjemné „drag-and-drop“ prostředí obsahující nadefinované stavební prvky. Tyto prvky je možné rozdělit na následující čtyři základní tvary:

1. *Sklad* (obdélník) může mít čtyři formy použití a to „nádrž“, „zásobník“, „fronta“ a „pec“. Pojmenování plně odpovídá jejich využití. Pro nádrž je určena



Obr. 2. Diagram stavů a toků populace – výřez, vlastní zpracování

Tab. 1. Populační predikce – vlastní zpracování

Rok	2013	2020	2030	2040	2050	2060	2070	2080
Eurostat ²⁵⁾	508	512	518	524	526	523	520	520
Model	507	511	518	523	525	523	521	520

maximální hladina – množství, víc nepojme. Zásobník skladuje přijaté prvky, fronta řadí prvky stylem FIFO a pec zadrží prvky na danou dobu, než je pustí dál do systému „upečené“.

2. Toky (dvojitá šipka s ventilem) mají tři formy: jedno-směrný tok umožňující průchod jedním směrem, obousměrný tok, umožňující průchod oběma směry a jednotkový převodník.
3. Konvertory (kruhy) zastupují v modelu vztahové veličiny, různé míry atd.
4. Konektor (jednoduchá šipka) představuje vztah dvou elementů, který je v cíli převeden do matematického znázornění.

Výsledky

Pro modelování predikce vývoje pacientů s Alzheimerovou chorobou a následné interpretace výsledků bylo nutné sestavit v první fázi základní model celé populace. Populační model byl zvolen pro Evropskou unii, konkrétně 28 států EU. Tímto modelem jsme dokázali simulovat vývoj celkové populace v dané oblasti. Takto sestavený model nám pak umožnil vyčlenit a nadále modelovat i část populace zasažené Alzheimerovou chorobou.

Populační model

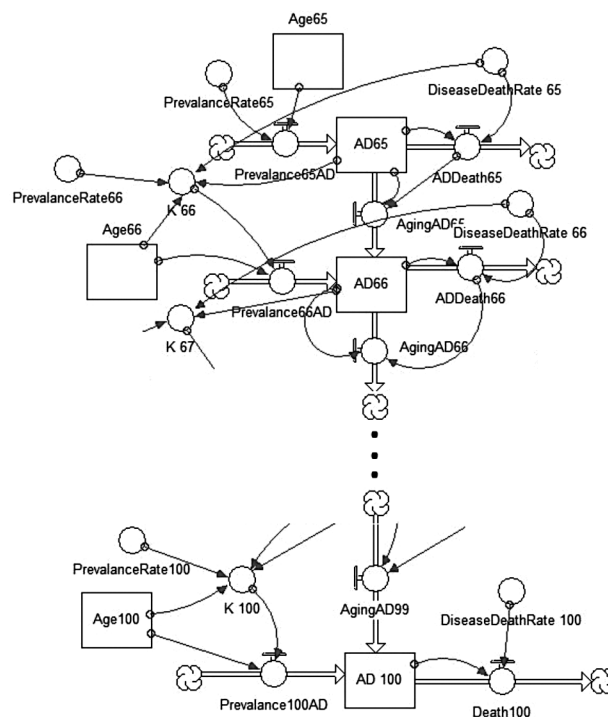
Populační model obsahuje 101 prvků označovaných jako zásobník a reprezentujících věkové kohorty „0letých“ až „100letých“. Pro každou věkovou kohortu je určena pravděpodobnost úmrtí v daném věku. Tato pravděpodobnost byla odhadnuta na základě trendu pravděpodobnosti úmrtí v předchozích letech. Tyto funkce byly vytvořeny na základě dostupných údajů o dané populaci v databázích Eurostatu. V této databázi je dostupná i predikce vývoje dané populace, ale byla vytvořena jako predikce diskretních hodnot vybraných roků. Náš simulační model byl poté porovnán s těmito hodnotami a výsledek je vidět v tabulce 1. Přidaná hodnota našeho modelu je v tom, že jsme vytvořili model

nejen v uvedených 8 vybraných letech, ale rok po roku mezi lety 2013–2083, a navíc pro každou věkovou kohortu.

Populační model znázorněný na obrázku 2 představuje výřez modelu. V modelu jsou jednotlivé věkové kohorty, tedy objem populace v daném věku, reprezentovány „zásobníkem“. Míra přírůstku populace je znázorněna stejně jako míry úmrtnosti v prvku konvertor. Přejít do další věkové kohorty, stejně jako přechod do stavu „mrtvý“ je znázorněné dvojitou šipkou toku. Tenká šipka, znázorňuje vztah nebo provázání během výpočtů.

Model osob s Alzheimerovou chorobou

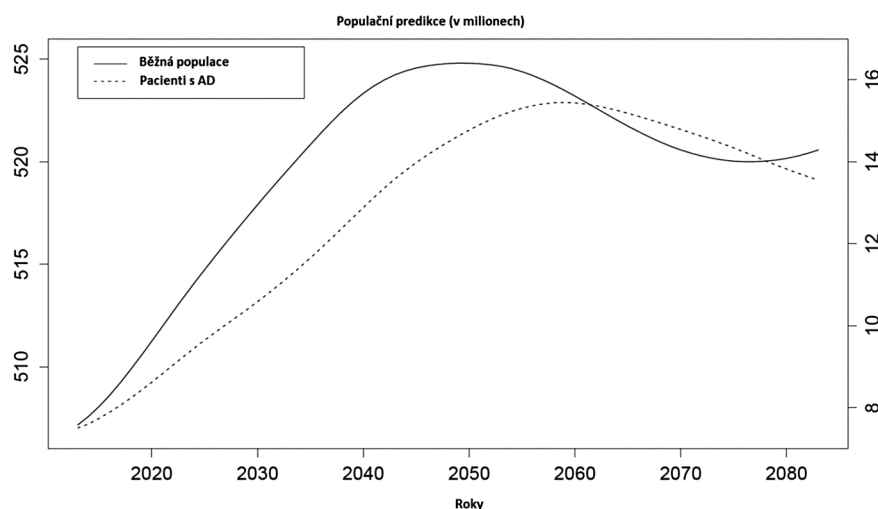
Pro Alzheimerovu chorobu bylo v modelu nezbytné stanovit kvantitativní vztahy prvků. Vycházeli jsme z dostupné literatury a převážně z hodnot určených pro EU. Hlavní předpoklad byl využit dle Arizagy²⁶⁾, a to



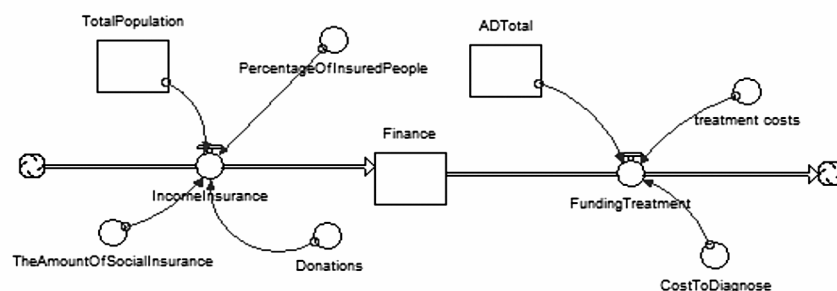
Obr. 3. Diagram „Stavů a toků“ model pacientů s AD – výřez, vlastní zpracování

Tab. 2. Predikce ročních nákladů na pacienty (v milionech Eur)

Rok	2013	2020	2030	2040	2050	2060	2070	2080
Francie	169290	194119	239263	291179	334066	347609	334066	311494
Německo	211410	242417	298793	363625	417182	434095	417182	388994
Velká Británie	181440	208051	256435	312077	358042	372557	358042	333850



Obr. 4. Vývoje běžné populace v porovnání s predikovanými počty pacientů s AD – vlastní zpracování



Obr. 5. Diagram stavů a toků pro finance – vlastní zpracování

takový, že pro populaci ve věku 65–69 let existuje 1,5 až 2,5 % osob s Alzheimerovou chorobou. Toto procento s vyšším věkem exponenciálně roste. Další milník je uveden pro věk 90–94 na 40 % osob s Alzheimerovou chorobou.

Další důležitý vztah určuje míru přežití pacientů s Alzheimerovou chorobou. Brookmeyer et al.²⁷⁾ uvádí pro 65leté pacienty s AD průměrnou míru přežití na 9 let a pro pacienty diagnostikované ve věku 90 jen 3 roky.

Všechna vyjádření byla sestavena do funkcí a použita v modelu ve smyslu systémové dynamiky jako vztahy prvků. Přesné funkce uvádí Tomášková et al.²⁸⁾. Po vyjádření základních prvků a vztahů bylo možné přistoupit k sestavení diagramu „Stavů a toků“. Část diagramu je uvedena na obrázku 3.

Vstupy do tohoto systému jsou dány propuknutím nemoci v daném věku, setrváním v systému znamená přesun mezi kohortami pacientů a výstup ze systému je závislý na míře úmrtí v závislosti na průměrné míře přežití pacientů s AD daného věku.

Kombinací obou modelů jsme získali zajímavou

předpověď vývoje počtu pacientů s AD v EU. Výstupy modelu jsou znázorněny v grafu na obrázku 4, kde je vidět nárůst pacientů s AD v období do roku 2060 a pak, v závislosti na poklesu běžné populace, bude následovat i opožděný pokles počtu pacientů.

Výhodou modelů v systémové dynamice je jejich rozšiřitelnost. Model je tedy možné obohatit o ekonomické dopady a predikce, například návrhem sub-modelu na obrázku 5.

Ekonomické dopady Alzheimerovy choroby jsou důležitým aspektem predikčních modelů, jak je uvedeno v článcích zabývajících ekonomickými dopady jednotlivých zemí. Pro Francii se problematikou zabývá Gerves et al.²⁹⁾, pro Německo Schwarzkopf et al.³⁰⁾ a Jones et al. pro Velkou Británii³¹⁾. Shrnutím těchto článků je možné vyjádřit průměrné měsíční náklady na pacienta ve Francii (1881 eur), Německu (2349 eur), a pro Velkou Británii (2016 eur)³²⁾.

Pokud využijeme zjednodušená data Dodela et al.³²⁾, v návaznosti na náš predikční

model jsou nákladové hodnoty vyjádřeny v tabulce 2.

Článek vznikl za podpory projektů GAČR #14-02424S a Specifického studentského projektu „Ekonomické a manažerské aspekty biomedicinských procesů“.

Střet zájmů: žádný.

Literatura

- Hampel H., Prvulovic D., Teipel S., Jessen F., Luckhaus C., Frölich L., Riepe M. W., Dodel R., Leyhe T., Bertram L., Hoffmann W., Faltraco F. The future of Alzheimer's disease: The next 10 years. *Prog. Neurobiol.* 2011; 95(4), 718–728.
- Barker W. W., Luis C. A., Kashuba A., Luis M., Harwood D. G., Loewenstein D., Waters C., Jimison P., Shepherd E., Sevush S., Graff-Radford N., Newland D., Todd M., Miller B., Gold M., Heilman K., Doty L., Goodman I., Robinson B., Pearl G., Dickson D., Duara R. Relative frequencies of Alzheimer disease, Lewy body, vascular and frontotemporal dementia, and hippocampal sclerosis in the State of Florida Brain Bank. *Alzheimer Dis. Assoc. Disord.* 2002; 16(4), 203–212.

3. **Wilson R. S., Segawa E., Boyle P. A., Anagnos S. E., Hize L. P., Bennett D. A.** The natural history of cognitive decline in Alzheimer's disease. *Psychol. Aging* 2012; 27(4), 1008–1017.
4. **alz.org.** What Is Alzheimer's? Retrieved from The Alzheimer's Association. http://www.alz.org/alzheimers_disease_what_is_alzheimers.asp (20. 1. 2016)
5. **Alzheimer Association** 2015. Alzheimer's disease facts and figures. *Alzheimers Dement* 2015; 11(3), 332–384. doi:<http://dx.doi.org/10.1016/j.jalz.2015.02.003>
6. **Maresova P., Mohelska H., Dolejs J., Kuca K.** Socio-economic Aspects of Alzheimer's Disease. *Curr Alzheimer Res* 2015; 12(9), 903–911.
7. **Mohelska H., Maresova P., Valis M., Kuca K.** Alzheimer's disease and its treatment costs: case study in the Czech Republic. *Neuropsychiatr. Dis. Treat.* 2015; 11, 2349–2354.
8. **Wimo A., Jönsson L., Gustavsson A., McDaid D., Ersek K., Georges J., Gulacsi L., Karpati K., Kenigsberg P., Valtanen H.** The economic impact of dementia in Europe in 2008 – cost estimates from the Eurocode project. *Int. J. Geriatr. Psychiatry* 2011; 26(8), 825–832.
9. **Mohelska H., Maresova P.** Economic and Managerial Aspects of Alzheimer's Disease in The Czech Republic. *Procedia Economics and Finance* 2015; 23, 521–524. [http://dx.doi.org/10.1016/S2212-5671\(15\)00343-3](http://dx.doi.org/10.1016/S2212-5671(15)00343-3).
10. **Maresova P., Klimova B., Kuca K.** Alzheimer's disease: Cost cuts call for novel drugs development and national strategy. *Čes. Slov. Farm.* 2015; 64, 25–30.
11. **Maresova P., Tomaskova H., Kuca K.** The use of simulation modelling in the analysis of the economic aspects of diseases in old age. In: Conference: EBES Eurasian Business and Economics Society, Barcelona, 2014; 369–377.
12. **Carrillo M.** Leveraging global resources to end the Alzheimer's pandemic. *Alzheimers Dement* 2013; 9(4), 363–365. doi:[10.1016/j.jalz.2013.05.1768](http://dx.doi.org/10.1016/j.jalz.2013.05.1768)
13. **Handels R. L., Wolfs C. A., Aalten P., Joore M. A., Verhey F. R., Severens J. L.** Diagnosing Alzheimer's disease: a systematic review of economic evaluations. *Alzheimers Dement* 2014; 10(2), 225–237. doi:<http://dx.doi.org/10.1016/j.jalz.2013.02.005>. URL
14. **Klimova B., Maresova P., Valis M., Hort J., Kuca K.** Alzheimer's disease and language impairments: social intervention and medical treatment. *Clin. Interv. Aging* 2015; 10, 1401–1408. doi:[10.2147/cia.s89714](http://dx.doi.org/10.2147/cia.s89714). URL <http://europepmc.org/articles/PMC4555976>
15. **Maresova P., Klimova B.** Supporting technologies for old people with dementia: a review. *IFAC-PapersOnLine* 2015; 48(4), 129–134. doi:<http://dx.doi.org/10.1016/j.ifacol.2015.07.020>.
16. **Maresova P., Mohelska H., Kuca K.** Economics aspects of ageing population. *Procedia Economics and Finance* 2015; 23, 534–538. doi:[http://dx.doi.org/10.1016/S2212-5671\(15\)00492-X](http://dx.doi.org/10.1016/S2212-5671(15)00492-X).
17. **Mohelska H., Maresova P., Kuca K.** Economic and managerial aspects of Alzheimer's disease in the Czech Republic. *Procedia Soc. Behav. Sci.* 2014; 23, 521–524.
18. **Tako A., Robinson S.** The application of discrete event simulation and system dynamics in the logistics and supply chain context. *Decis. Support Syst.* 2012; 802–815.
19. **Sterman, J.** Business dynamics: Systems thinking and modeling for a complex world. New York, NY: Irwin McGraw-Hill 2000.
20. **Forrester J.** Industrial Dynamics. Cambridge, MA: MIT Press 1961.
21. **Segovia-Juarez J. L., Ganguli S., Kirschner D.** Identifying control mechanisms of granuloma formation during M. tuberculosis infection using an agent-based model. *J. Theor. Biol.* 2004; 231(3), 357–376. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jtbi.2004.06.031>
22. **Nefti S., Manzoor U., Manzoor S.** Cognitive agent based intelligent warning system to monitor patients suffering from dementia using ambient assisted living. *Information Society (i-Society)* 2010; 92–97.
23. **Boger J., Hoey J., Poupart P., Boutilier C., Fernie G., Mihailidis A.** A planning system based on Markov decision processes to guide people with dementia through activities of daily living, in *IEEE Transactions on Information Technology in Biomedicine*, vol. 10, no. 2, pp. 323–333, April 2006. doi:[10.1109/TITB.2006.864480](http://dx.doi.org/10.1109/TITB.2006.864480)
24. **Tomaskova H., Kuhnova J., Kuca K.** Economic model of Alzheimer's disease. In: Proceedings of the 25th International Business Information Management Association Conference – Innovation Vision 2020: From Regional Development Sustainability to Global Economic Growth, IBIMA 2015; 3120–3127.
25. **EUROSTAT**, <http://ec.europa.eu/eurostat> (9. 11. 2015).
26. **Arizaga R.** Epidemiology of dementia. *Dementia: a multidisciplinary approach* 2005; 7–17.
27. **Brookmeyer R., Corrada M. M., Curriero F. C., Kawas A. C.** Survival following and diagnosis of Alzheimer disease. *Arch. Neurol.* 2002; 59(11): 1764–1767. doi:[10.1001/archneur.59.11.1764](http://dx.doi.org/10.1001/archneur.59.11.1764).
28. **Tomaskova H., Kuhnova J., Cimler R., Dolezal O., Kuca K.** Prediction of population with Alzheimer's disease in EU using system dynamics model. *Neuropsychiatr. Dis. Treat.* 2016; (in press).
29. **Gerves C., Chauvin P., Bellanger M.** Evaluation of full costs of care for patients with Alzheimer's disease in France: The predominant role of informal care. *J. Public. Health Policy* 2014; 116(1), 114–122.
30. **Schwarzkopf L. M., Marx P., Mehlig H., Wunder S., Leidl R., Donath C., Graessel E.** Costs of care for dementia patients in community setting: An analysis for mild and moderate disease stage. *Value Health* 2011; 14(6), 827–835.
31. **Jones R., Romeo R., Trigg R. K., Sato A., King D., Niecko T., Lacey L.** Dependence in Alzheimer's disease and service use costs, quality of life, and caregiver burden: The {DADE} study. *Alzheimers Dement* 2015; 11(3), 280–290.
32. **Dodel R., Belger M., Reed C., Wimo A., Jones R., Hapich M., Haro J.** Determinants of societal costs in Alzheimer's disease: Geras study baseline results. *Alzheimers Dement* 2015; 11(8), 933–945.