

Titel:

Kans en toeval: De cirkel is rond

Auteur:

Prof.dr. N.P. (Klaas) Landsman

Hoogleraar Mathematische Fysica

Radboud Universiteit Nijmegen

Institute for Mathematics, Astrophysics, and Particle Physics

Nederlandse samenvatting:

Geschreven door een mathematisch fysicus (en zoon van een chirurg) geeft dit artikel een deels historische en deels inhoudelijke inleiding op de begrippen kans en toeval, met hier en daar een uitstapje naar de geneeskunde. In de geschiedenis van de geneeskunde waren kans en toeval in eerste instantie allerm minst complimenten, maar door er juist mee om te gaan kunnen ze in bijvoorbeeld *Evidence Based Medicine* een geslaagde comeback maken. Essentieel voor het denken over toeval is dat het vele verschillende betekenissen heeft, die alle negatief, d.w.z. door hun tegenpool zijn gedefinieerd. Ook het wiskundige begrip kans heeft meerdere interpretaties, waarbij de hoofdvraag is of een kans op een gebeurtenis in die gebeurtenis zelf bevat is, of slechts bestaat in het hoofd van degene die de kans toekent. Dieper begrip van deze materie helpt hopelijk arts en patiënt bij het begrijpen van een diagnose, en bestuurder bij het begroten.

Engels Abstract:

Written by a mathematical physicist (and son of a surgeon), this article provides a partly historical and partly substantive introduction to the concepts of chance and probability, with an occasional side trip to medicine. In the history of medicine, chance and probability were by no means compliments, but by dealing with them correctly, they can make a successful comeback in Evidence Based Medicine, for example. Essential to thinking about chance is that it has many different meanings, all of which are negatively defined, i.e. by their polar opposite. The mathematical concept of probability also has several interpretations, the main question being whether the probability of an event is contained in that event itself, or only exists in the head of the person who assigns the probability. A deeper understanding of this matter will hopefully help physician and patient understand a diagnosis, and administrators in budgeting.

In zijn standaardwerk *The Emergence of Probability* uit 1975 schrijft de wetenschapsfilosoof Ian Hacking het volgende over het ontstaan van de kansrekening in de 17e eeuw:

Probability is a child of the low sciences, such as alchemy or medicine, which had to deal in opinion, whereas the high sciences, such as astronomy and mechanics, aimed at demonstrable knowledge.¹

Sindsdien heeft de geneeskunde zich aan deze dubieuze oorsprong proberen te ontworstelen, zowel door een beter begrip van ziektes als meer recent met de ontwikkeling van *Evidence Base Medicine*. En toch is de cirkel weer rond: de geneeskunde is terug bij de kansrekening! Dit is echter geen diskwalificatie, want ironisch genoeg heeft ook de 'hoge wetenschap' het toeval inmiddels omarmd, zowel via de evolutietheorie uit de negentiende eeuw als de kwantummechanica uit de twintigste. De genetische basis van evolutie berust op toevallige mutaties in het genoom, terwijl in de atoomfysica specifieke uitkomsten van experimenten niet meer met zekerheid kunnen worden voorspeld, maar slechts met bepaalde kansen. Bovendien bepaalt in de kwantummechanica het specifieke experiment dat wordt uitgevoerd welke uitkomsten überhaupt mogelijk zijn: bij een ander experiment (op hetzelfde kwantumsysteem) horen andere uitkomsten en andere kansen.

In de geneeskunde lijkt de keuze tussen verschillende behandelingen op de keuze van een kwantummechanisch experiment, omdat de gekozen behandeling bepaalt welke uitkomsten mogelijk zijn en wat de kansen daarop zijn. Stel bijvoorbeeld dat een patiënt een arterio-veneuze malformatie (AVM) in zijn hersenen heeft. Dan kan de arts ten eerste besluiten om niets te doen, met kans op een hersenbloeding, die al dan niet dodelijk kan zijn. Daarnaast zijn er drie behandelingen: emboliseren, chirurgisch verwijderen, of bestralen. Deze geven bepaalde kansen op herstel maar ook op complicaties, die tegen elkaar moeten worden afgewogen. Deze kansen zijn ongeveer bekend voor de verschillende types AVM, maar wat betekenen ze, voor deze arts en deze patiënt in het hier en nu?

Voor we over kansen beginnen is het belangrijk om te beseffen dat het ene toeval het andere niet is. De meest radicale vorm van toeval vinden we in de kwantummechanica, waar bij een geschikte experimentele opzet niet alleen met de kennis van nu, maar zelfs met een hypotheek op alle nu nog onbekende natuurkundige processen (voor zover deze de kwantummechanica intact laten—hiermee staat of valt het argument), geen enkele (fysische) oorzaak van een bepaalde uitkomst aan te wijzen valt.² Dit is een bijna ongelofelijk theoretisch resultaat waarvan niemand minder dan Einstein *contrecoeur* de wegbereider was,³ maar een polaroid-bril die al dan niet een foton doorlaat geeft er al een voorbeeld van uit het dagelijks leven. Genetische mutaties daarentegen hebben wel degelijk een oorzaak, zoals ioniserende straling of kopieerfouten bij DNA-replicatie, maar toch worden ze als toevallig beschouwd omdat hun genotypische oorzaak een onvoorspelbaar gunstig of ongunstig fenotypisch effect heeft. Ook medische behandelingen vormen een oorzaak-gevolg keten, maar deze hangt van talloze factoren af die ook nog bij iedere patiënt verschillend zijn, en is (groten)deels onbekend. In zo'n geval is het ogenschijnlijke toeval in de uitkomst van de behandeling een gevolg van onwetendheid. Ten slotte was voor Aristoteles, voor zover bekend de vroegste (Westerse) auteur over toeval, een gebeurtenis toevallig als deze onverwacht afweek van een beoogd doel, zoals het ontmoeten van je toekomstige geliefde op de boot uit Schiermonnikoog, zoals mij overkwam: mijn doel was immers niet om een leuke dame te ontmoeten maar om het vasteland te bereiken.

En zo zijn er vele verschillende vormen van toeval, die echter één ding gemeen hebben: ze worden altijd bepaald door hun *tegenpool*, oftewel door wat het specifieke toeval *niet* is. Zo is de tegenpool van kwantummechanisch toeval *determinisme* (of *oorzakelijkheid*). De tegenpool van een *toevallige* ontmoeting is een door wederzijdse kennissen *georkestreerde* ontmoeting (of een speciale bootreis voor *singles*). Zo'n toevallige ontmoeting met vergaande gevolgen laat zien dat toeval, hoewel zelf onverklaard (tenzij je in synchroniciteiten gelooft), zelf wel als verklaring op kan treden: zij leefden nog lang en gelukkig ... Het is tevens een speciaal geval van het meer algemene toevalsbegrip *coïncidentie*:

Een coïncidentie is een verrassende samenloop van omstandigheden, opgevat als zinvol verbonden, ogenschijnlijk *zonder* causale samenhang.⁴

Behalve met Aristoteles overlapt het begrip coïncidentie ook met de dominante betekenis van toeval die opkwam in de middeleeuwen en nog steeds een grote rol speelt: binnen een wereldbeeld van goddelijke voorzienigheid en later fysisch determinisme, is toeval de tegenpool van perfecte kennis over een gegeven situatie. Zo *lijkt* de uitkomst van een (eerlijke) worp met een munt of dobbelsteen, die in principe is bepaald door de begincondities, toevallig omdat we deze *met onze kennis* niet kunnen voorspellen. We zagen dit ook bij medische behandelingen: de arts kan simpelweg niet alles weten over de patiënt en over de behandeling en moet daarom vaak in het duister tasten over de gevolgen van die ene behandeling op die ene patiënt. Net als bij dobbelen geeft dit ruimte voor toeval.

In de geneeskunde speelt echter ook een andere vorm van toeval, d.w.z. een andere tegenpool dan alwetendheid. Wat betekent namelijk de uitspraak dat iemand *toevallig* kanker heeft gekregen? Wat is hier de tegenpool van 'toevallig'? Dat de patiënt het aan zichzelf te danken heeft! Johan Crujff rookte zelfs als topvoetballer vier pakjes per dag en werd daar tientallen jaren later nog voor gestraft. In het licht van dergelijke voorbeelden kwam het rond 2015 als een verrassing dat bijvoorbeeld darmkanker niet alleen met slechte leef- en eetgewoonten te maken heeft, maar ook met opgestapelde DNA-kopieerfouten in de stamcellen die ervoor zorgen dat de darmwand voortdurend wordt vernieuwd.^{5,6,7} Over toeval gesproken! Ook de kans op verschillende andere soorten tumoren wordt groter met de ouderdom, omdat er steeds meer kopieerfouten bijkomen. Mijn vader, die op 91-jarige leeftijd overleed aan een tumor in de twaalfvingerige darm, is hier een voorbeeld van (hij was zelf algemeen chirurg geweest en accepteerde zijn lot gelaten, tenminste na deze uitleg). Dit is de keerzijde van evolutie, waarvan *error-prone replication* de abstracte essentie is. Hierbij is de foutmarge zeer fijn afgestemd: met te weinig toevallige kopieerfouten verloopt evolutie niet of te langzaam om ook een positief effect te hebben, maar met te veel fouten gaat het organisme ten onder. Ook risicogeneeskunde gaat in zekere zin over dit soort toevalskalibratie: de kans op een hartinfarct wordt verlaagd door antistollingsmedicijnen, maar die verhogen weer de kans op een hersenbloeding (en die kansen zijn zoals altijd per patiënt verschillend ...).

Hoe verscheiden het begrip toeval ook is, een kans $P(G)$ op een toevallige gebeurtenis G is een poging om *kwantitatief* uit te drukken *hoe* toevallig G is. In de middeleeuwen betekende 'kansrijk' (*probable*) nog iets puur kwalitatiefs als: 'door voldoende autoriteit (inclusief overlevering) gedekt', waardoor bijvoorbeeld een geschiedkundig verhaal zowel kans-

rijk als onwaar kon zijn, en een medische ingreep tegelijk kansrijk en dodelijk (wat helaas nog steeds zo is). Dergelijke kennis stond in de schaduw van kennis die door argumenten en bewijslast was verzekerd (zoals in de 'hoge wetenschappen' die Hacking noemt). De kansrekening maakte van deze kwalitatieve betekenis een numerieke maat, d.w.z. een getal tussen 0 en 1 (of tussen 0 en 100%). Het eerste boek op dit gebied was *Van Rekening in Spelen van Geluck* door Christiaan Huygens uit 1660, dat nog steeds leverbaar is. Zoals de titel van dit boek aangeeft ligt de oorsprong van de kansrekening in de analyse van gokspelen waar we, naast bijvoorbeeld het destijds populaire dobbelen, volgens het citaat van Hacking ook de geneeskunde van die tijd onder mogen rekenen!

Maar wat betekent zo'n getal? De interpretatie van numerieke kansen blijkt een mijnenveld, dat nog lastiger te navigeren is dan het hoogpolig toevalstapijt. Er zijn ruw gezegd twee mogelijkheden:^{8,9}

- Een 'objectieve' (of 'fysische') kans op een gebeurtenis G is een eigenschap van G zelf;
- Een 'subjectieve' (of 'epistemische') kans hangt af van de beschikbare kennis over G .

De eerste visie is mogelijk alleen echt van toepassing op de kwantummechanica. De tweede brengt ons terug in de middeleeuwen! Een kans is dan toch weer *een mate van geloof*, die soms wordt geïnterpreteerd als de bereidheid om bepaalde weddenschappen af te sluiten. Een *bookmaker* publiceert inderdaad van tevoren winstkansen $P(X)$ van alle paarden X in een bepaalde race. Een gokker die 100 euro inzet op paard X ontvangt dan $100/P(X)$ euro als zijn paard wint en is zijn inzet anders kwijt. Uiteraard zijn alle kansen na afloop van de race gelijk aan 0 of 1, hetgeen hun epistemische karakter bevestigt.

Ook de arts zal de patiënt met een AVM vertellen wat de slaagkansen van de verschillende behandelingen zijn (en tevens wat de kansen op complicaties zijn). Dergelijke kansen worden typisch *geschat* door te turven in een cohort patiënten die de verschillende behandelingen hebben ondergaan, hetgeen een paradoxaal karakter draagt: hoe groter en representatiever de steekproef, hoe beter de kans is gedefinieerd, maar tegelijk zou de kleinst mogelijke steekproef bestaande uit die ene patiënt in kwestie de allerbeste zijn. Een goede arts zal daarom proberen om, enigszins met de natte vinger, de frequentistische kansen uit de literatuur aan te passen aan de individuele eigenschappen van de patiënt, zoals leeftijd, (over)gewicht, ziektegeschiedenis, enzovoort. Maar ook dan zal de ideale situatie dat complete kennis iedere kans tot 0 of 1 reduceert zelden worden bereikt.

Geeft deze analyse beslissondersteuning aan arts en patiënt? Het belangrijkste punt lijkt me dat als de eerste een kans op genezing (en indien relevant een kans op verslechtering) als gevolg van een bepaalde behandeling noemt, aan de laatste duidelijk wordt gemaakt *waar deze kans vandaan komt en hoe deze moet worden geïnterpreteerd*. De arts kan bijvoorbeeld zijn bereidheid uitspreken om op grond van de genoemde kans een weddenschap volgens bovenstaand stramien aan te gaan. Sommige artsen zeggen daadwerkelijk gekscherend dat zij 'daar een maandsalaris op zouden durven inzetten', maar op een iets hoger niveau is dit geen grap meer: contracten tussen zorgverzekeraars en ziekenhuisdirecties verschillen nauwelijks van dergelijke weddenschappen. Net als in de gokwereld is faillissement van deze partijen dus allerminst uitgesloten, zoals bijvoorbeeld met de te loorgang van het Slotervaart Ziekenhuis (waar mijn vader werkte) werd bewezen ...

Geciteerde literatuur

1. Hacking I. The emergence of probability. Cambridge: Cambridge University Press; 1975.
2. Landsman K. Undecidability and indeterminism. FQXi Essay Contest 2020: Winning essays. <https://fqxi.org/community/essay/winners/2020.1>.
3. Kaiser D. How the hippies saved physics: Science, counterculture and the quantum revival. New York: W.W. Norton; 2011.
4. Diaconis P, Mosteller F. Methods for studying coincidences. *Journal of the American Statistical Association*. 1989; 84:853-61.
5. Brunner HG. When chance strikes: Random mutational effects as a cause of birth defects and cancer. In: Landsman K, van Wolde E, red. *The challenge of chance: A multidisciplinary approach from science and the humanities*. Heidelberg: Springer; 2016. p. 187-96.
6. Tomasetti C, Vogelstein B. Stem cell divisions, somatic mutations, cancer etiology, and cancer prevention. *Science*. 2017; 355:1330-34.
7. Perduca, V., Alexandrov, L.B., Kelly-Irving, M. et al. Stem cell replication, somatic mutations and role of randomness in the development of cancer. *Eur J Epidemiol* 34, 439-445 (2019).
8. Hájek A. Interpretations of probability. In: *The Stanford Encyclopedia of Philosophy* (Fall 2019 Edition). <https://plato.stanford.edu/archives/fall2019/entries/probability-interpret/>.
9. Gillies D. *Philosophical theories of probability*. London and New York: Routledge; 2000.

Inleidende literatuur over toeval en kans

Diaconis P, Skyrms B. *Ten great ideas about chance*. Princeton: Princeton University Press; 2017.

Landsman K. *Naar alle ONwaarschijnlijkheid: Toeval in de wetenschap en filosofie*. Amsterdam: Prometheus; 2018.

Landsman K, van Wolde E, red. *The challenge of chance: A multidisciplinary approach from science and the humanities*. Heidelberg: Springer; 2016. Open Acces via <https://www.springer.com/us/book/9783319262987>.

Taleb NN. *Foiled by randomness: The hidden role of chance in life and in the markets*. London: Penguin; 2004.