

## 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.

# Kans en toeval in de geneeskunde

## De cirkel is rond

N.P. (Klaas) Landsman

### Samenvatting

Als mathematisch fysicus – en zoon van een chirurg – geef ik in 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 hadden de begrippen ‘kans’ en ‘toeval’ in eerste instantie allerm minst een positieve connotatie, maar door er juist mee om te gaan kunnen ze in bijvoorbeeld evidencebased medicine toch nuttig zijn. Essentieel voor het denken over het begrip ‘toeval’ is dat het vele verschillende betekenissen heeft, die alle negatief gedefinieerd zijn, dat wil zeggen: door hun tegenpool (bijvoorbeeld ‘toevallig’ vs. ‘expres’). Ook het wiskundige begrip ‘kans’ heeft meerdere interpretaties: enerzijds een ‘objectieve’ kans op een gebeurtenis die een eigenschap van de gebeurtenis zelf is, anderzijds een ‘subjectieve’ kans die afhangt van de beschikbare kennis over de gebeurtenis. Dieper begrip van deze materie helpt hopelijk artsen en patiënten bij het begrijpen van een prognose, en bestuurders bij het begroten.

**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.**

Dit schreef de wetenschapsfilosoof Ian Hacking over het ontstaan van de kansrekening in de 17e eeuw.<sup>1</sup> 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 evidencebased 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 19e eeuw als de kwantummechanica uit de 20e. 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 arterioveneuze malformatie in zijn hersenen heeft. Dan kan de arts ten eerste besluiten om niets te doen, met het risico op een hersenbloeding, die al dan niet dodelijk kan zijn. Daarnaast zijn er 3 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 typen arterioveneuze malformatie, maar wat betekenen ze, voor deze arts en deze patiënt in het hier en nu?

### Verschillende vormen van toeval

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. Hier valt 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.<sup>2</sup> Dit is een bijna ongelofelijk theoretisch resultaat waarvan niemand minder dan Einstein contrecoeur de wegbereider was.<sup>3</sup> Een polaroidbril die al dan niet een foton doorlaat is hier al een voorbeeld van.

Genetische mutaties daarentegen hebben wel degelijk een oorzaak, zoals ioniserende straling of kopieerfouten bij DNA-replicatie. Toch worden ze als toevallig beschouwd omdat de plaats van deze mutaties in het genoom en het effect daarvan op het fenotype

onvoorspelbaar is. Ook medische behandelingen vormen een oorzaak-gevolgketen, maar het resultaat van de behandeling hangt van talloze factoren af die ook nog bij iedere patiënt verschillend zijn. De arts weet van tevoren dus niet altijd wat het resultaat van de behandeling zal zijn.

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. Denk aan het ontmoeten van een 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.

### Coïncidentie

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 níet 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 synchroniciteit 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' (zie uitleg 'coïncidentie').

Behalve met de definitie van Aristoteles overlapt het begrip 'coïncidentie' ook met de dominante betekenis van het begrip 'toeval' die opkwam in de middeleeuwen en die nog steeds een grote rol speelt: binnen een wereldbeeld van aanvankelijk 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 in de praktijk niet kunnen voorspellen. We zagen dit ook bij medische behandelingen. De arts kan simpelweg niet alles weten over de patiënt en de uitwerking van de behandeling en kan daardoor de gevolgen van die ene behandeling voor die ene patiënt niet exact voorspellen, ook al weet hij uit ervaring of uit de literatuur dat 5 van de 6 patiënten baat hebben bij deze behandeling. Net als bij dobbelen geeft dit ruimte voor toeval.

### Toeval in de geneeskunde

In de geneeskunde speelt echter ook een vorm van toeval met een andere tegenpool dan alwetendheid. Wat is de tegenpool van 'toevallig' bij iemand die kanker gekregen heeft? Dat de patiënt het aan zichzelf te danken heeft. Johan Cruïff rookte als topvoetballer 4 pakjes per dag en ondervond daar tientallen jaren later nog de gevolgen van. Ook werd lang gedacht dat darmkanker te maken had met slechte leef- en eetgewoonten. In de afgelopen decennia kwam echter het inzicht dat DNA-kopieerfouten zich opstapelen in de stamcellen die ervoor zorgen dat de darmwand voortdurend wordt vernieuwd.<sup>5-7,10</sup> Daarbij wordt de kans op verschillende andere soorten tumoren groter met leeftijd, omdat er steeds meer kopieerfouten bijkomen (mijn vader overleed bijvoorbeeld op 91-jarige leeftijd aan een tumor in de twaalfvingerige darm, een lot dat hij na de bovenstaande uitleg gelaten onderging). 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. Het risico op een hartinfarct wordt verlaagd door antistollingsmedicijnen, maar die verhogen weer het risico op een hersenbloeding. En die risico's zijn zoals altijd per patiënt verschillend...

### Kansrekening: toeval in maat en getal

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'. Hierdoor kon bijvoorbeeld een geschiedkundig verhaal zowel kansrijk als onwaar zijn en een medische ingreep tegelijk kansrijk en dodelijk. Dergelijke kennis stond in de schaduw van kennis die door argumenten en bewijskracht was verzekerd, zoals in de 'hoge wetenschappen' die Hacking noemt. De kansrekening maakte van deze kwalitatieve betekenis een numerieke maat, een getal tussen 0 en 1 (of tussen 0 en 100%). Het eerste boek op dit gebied was Van Rekeningh 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.

### Schatting van kansen

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 2 mogelijkheden:<sup>8,9</sup>

(a) Een 'objectieve' (of 'fysische') kans op een gebeurtenis  $G$  is een eigenschap van  $G$  zelf;

(b) 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.

### De klinische praktijk

De arts zal de patiënt met een arterioveneuze malformatie vertellen wat de slaagkansen van de verschillende behandelingen zijn en tevens wat het risico op complicaties is. Dergelijke risico's worden gewoonlijk geschat door te turven in een cohort patiënten die de verschillende behandelingen hebben ondergaan. De schatting heeft een paradoxaal karakter: hoe groter en representatiever de steekproef, des te beter de schatting van de kans op het risico. Tegelijkertijd zou de kleinst mogelijke relevante steekproef bestaan uit die ene patiënt in kwestie, omdat die de meest representatieve is voor de doelgroep van de behandeling, namelijk zichzelf. Een goede arts zal 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, gewicht, ziektegeschiedenis enzovoort. Maar ook dan zal de ideale situatie dat complete kennis iedere kans tot 0 of 1 reduceert, zelden worden bereikt.

### Tot besluit

Geeft deze analyse van toeval en kans ondersteuning op het moment dat de arts en de patiënt een beslissing moeten nemen? Het belangrijkste punt lijkt me dat als de arts een kans op genezing – en indien relevant een risico op verslechtering – als gevolg van een bepaalde behandeling noemt, aan de patiënt duidelijk moet worden gemaakt waar deze kans op gebaseerd is en hoe deze moet worden geïnterpreteerd. De arts kan bijvoorbeeld zijn bereidheid uitspreken om op grond van de genoemde kans een weddenschap volgens het stramien van de bovengenoemde bookmaker 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 teloorgang van het Slotervaart Ziekenhuis werd bewezen...

- Online artikel en reageren op [ntvg.nl/D6703](https://ntvg.nl/D6703)
- Radboud Universiteit, Institute for Mathematics, Astrophysics, and Particle Physics, Nijmegen; prof. dr. N.P. Landsman, mathematisch fysicus.
- Contact: N.P. Landsman ([landsman@math.ru.nl](mailto:landsman@math.ru.nl))
- Belangenconflict en financiële ondersteuning: geen gemeld.
- Aanvaard op 9 maart 2022
- Citeer als: Ned Tijdschr Geneesk. 2022;166:D6703

### 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>, geraadpleegd op 17 maart 2022.
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](#). J. Am. Stat. Assoc. 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; 2016:187-96.
6. Tomasetti C, Vogelstein B. Stem cell divisions, somatic mutations, cancer etiology, and cancer prevention. Science. 2017; 355:1330-4. [doi:10.1126/science.aaf9011](https://doi.org/10.1126/science.aaf9011). [Medline](#)
7. Perduca V, Alexandrov LB, Kelly-Irving M, et al. Stem cell replication, somatic mutations and role of randomness in the development of cancer. Eur J Epidemiol 2019;34:439-45. [doi:10.1007/s10654-018-0477-6](https://doi.org/10.1007/s10654-018-0477-6). [Medline](#)
8. Hájek A. Interpretations of probability. In: The Stanford Encyclopedia of Philosophy (Fall 2019 Edition). <https://plato.stanford.edu/archives/fall2019/entries/probability-interpret/>, geraadpleegd op 17 maart 2022.
9. Gillies D. Philosophical theories of probability. London and New York: Routledge; 2000.
10. Vermeulen L, Verhoeff JJC, Richel DJ, Medema J. [Kankerstamcellen](#). Ned Tijdschr Geneesk. 2009;153:B144. [Medline](#)

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

## Coïncidentie

Een coïncidentie is een verrassende samenloop van omstandigheden, opgevat als zinvol verbonden, ogenschijnlijk zonder causale samenhang.<sup>4</sup>