

STATISTIEK EN CAUSALITEIT

voortschrijdende liaison of moeizame samenspraak

RICHARD STARMANS

Doorloopt men de ideeëngeschiedenis vanaf het prille begin der pre-socratische natuurfilosofen tot aan het tijdperk van data science en big data, dan stuit men onvermijdelijk op het hardnekkige en complexe probleem van de causaliteit. Voor sommigen betreft dit een volstrekt obsoleet begrip, een ten onrechte gekoesterd relict uit langvervlogen tijden. Zo vertrouwen eigentijdse sceptici in het kielzog van Google's onderzoeksdirecteur Peter Norvig liever op 'the unreasonable effectiveness of data' (Havelly, 2011) of stellen vast dat causaliteit definitief van zijn voetstuk als primaire bron van betekenis is gestoten (Mayer Schönberger, 2013). Sommigen proclameren zelfs *The End of Theory* en belijden dat 'correlation supersedes causation' (Anderson, 2009) of zij vestigen hun hoop op *The Master Algorithm* (Domingos, 2016). Anderen daarentegen beschouwen causaliteit nu juist als 'the most immediate and vital element of the world' (Mumford, 2011), 'the cement of the universe' (Mackie, 1980) of typeren causale relaties als 'the fundamental building blocks both of reality and of human understanding of that reality' (Pearl, 2000). Zij bekennen zich daarmee ontegenzeggelijk tot

een eigentijdse vorm van metafysisch realisme. De AI-wetenschapper en Turing-award-laureaat Judea Pearl (1936), gaat nog een stap verder. In een recente publicatie stelt hij onomwonden dat zich momenteel een 'Causal Revolution' voltrekt, die de wereld zal veroveren middels een 'new science of cause and effect' gebaseerd op een 'causal mathematical language' (Pearl, 2018). Zoals wel vaker blijven meer gematigde en genuanceerde stellingnames enigszins onderbelicht wanneer krachtige metaforen en retorisch geweld in overmaat aanwezig zijn en pathos en overdrijving niet worden geschuwd. In dit essay belichten we enkele aspecten van causaliteit, dat vanuit historisch-wijsgerig perspectief een weerbarstig begrip blijkt en welhaast permanent in een staat van crisis lijkt te hebben verkeerd en nog verkeert. We gaan eerst kort in op de reikwijdte van het begrip. Vervolgens komt summier de genealogie van de wetenschappelijke en filosofische kritiek op c.q. crisis van de causaliteit aan de orde. Tot slot schetsen we de opkomst van de statistiek en haar rol bij pogingen de crises te bezweren door een soort voortschrijdende liaison met causaliteit aan te gaan. Deze

heeft evenwel niet kunnen voorkomen dat zich vandaag de dag een scheiding der geesten heeft voltrokken, waarbij een moeizame samenspraak overblijft als surrogaat voor eenheid en eensgezindheid.

Cultuur, taal en evolutie

Oorzaak en gevolg, het principe van oorzakelijkheid en causale relaties manifesteren zich in een veelvoudigheid aan verschijningsvormen: causale processen en mechanismen, uitspraken en argumenten, theorieën en modellen, redeneringen en inferenties. Dit geschiedt tegen de achtergrond van concepties als logische noodzakelijkheid, fysische noodzakelijkheid of determinisme en 'duale', evenzeer weerbarstige noties als contingentie, toeval, waarschijnlijkheid, onzekerheid, onbepaaldheid, vrije wil en verantwoordelijkheid. Al deze concepten constitueren het begrip causaliteit, zijn ervan afgeleid of worden er steevast historisch mee in verband gebracht. Causaliteit speelt uiteraard niet alleen een rol in voorwetenschappelijke theorieën, metafysica, kennisleer en wetenschap, maar kent een nog imposantere cultuurhistorische reikwijdte. Wie geïnteresseerd is in causale allusies in de narratieve traditie (variërend van mythen en volksverhalen tot Dostojevski's *Schuld en Boete* en Nabokov's *Lolita*), in sacrale religieuze teksten, maar evenzeer in kwantummechanica, genetica en psychoanalyse kan te rade gaan bij Stephen Kerns onvolprezen studie *A Cultural History of Causality* (2004).

In weerwil van eeuwenoude preoccupaties van erudiete denkers met causaliteit, lijkt het allereerst een intuïtief concept, een common sense notie of 'natuurlijke' categorie (in de aristotelische of kantiaanse zin van het woord), die we als intelligente organismen voortdurend gebruiken om ons te oriënteren in de werkelijkheid, aan te passen aan de toevalligheden en grilligheid van het bestaan en zo adaptief te zijn in de struggle for life. Maar ook om onze ervaringen te verklaren en onszelf, onze gesitueerdheid en de contingenties van het menselijk bestaan te begrijpen. Bijgevolg is oorzakelijkheid voortdurend manifest in het alledaagse taalgebruik. Expliciet gebeurt dit bij voorbeeld bij uiteenlopende voegwoorden (omdat, doordat, opdat, zodat, hoewel, toch, maar, ondanks, desalniettemin, et cetera) en talloze 'causale' werkwoorden (veroorzaken, induceren, leiden tot, bewerkstelligen, genereren, beïnvloeden, produceren, et cetera). Impliciet

causaal zijn feitelijk alle transitieve werkwoorden. De natuurlijke interpretatie ervan vooronderstelt een subject of handelende agens c.q. abstracte entiteit die een verandering teweegbrengt bij een object c.q. in de werkelijkheid, bijvoorbeeld 'Jan eet de sandwich'. Ook de bijbehorende vraag is causaal: 'Wie eet de sandwich?' Antwoord: de entiteit/actor die een *interventie* pleegt en een *mechanisme* in werking zet waardoor de sandwich betrokken raakt in een *proces* van gegeten worden, daarbij een *verandering* ondergaat en uiteindelijk geraakt in de *eindtoestand* van 'opgegeten zijn' en 'geen sandwich meer zijn', een zichtbaar *verschil* met de *begintoestand* van 'nog niet opgegeten zijn' en 'nog wel een sandwich zijn'. Transitieve werkwoorden leiden tot causale vraagzinnen. Bijgevolg zijn ook vele wetenschappelijke en alledaagse vraagstellingen intrinsiek causaal.

Gelet op de alomtegenwoordigheid van causaliteit in het menselijk handelen en de zeer diverse verankering ervan in de taal lijkt een linguïstisch zoeklicht op causaliteit wenselijk om een compleet beeld ervan te verwerven. Deze linguïstische invalhoek is manifest in *ordinary language philosophy* (*meaning is use*, Wittgensteins taalspelen) en *speechact theory*, maar ook in de zogenaamde informele logica, argumentatietheorie, *critical thinking movement* en *discourse analysis*, die vooral de laatste veertig jaar opgang hebben gemaakt. Kortom, een down-to-earth-benadering, die bovendien een weldadig antidotum vormt tegen de soms zwaarwegende metafysische of kennistheoretische benaderingen van causaliteit.

Daarnaast heeft causaliteit zowel in de wijsbegeerte (metafysica en kennisleer) als in de wetenschappen een merkwaardig ontwikkelingstraject doorlopen; de persistentie van het gebruik van de term door de eeuwen heen staat in fors contrast met de talloze conceptuele verschuivingen die het onderging. Het kameleontische en bovenal *context-gevoelige* karakter van het begrip blijkt als we handboeken metafysica en epistemologie tot medio 19e eeuw overzien. Steevast worden daarin uiteenlopende denkers als Lucretius (en andere atomisten), Chrysippos (en andere stoïci), Plato, Aristoteles, Thomas van Aquino, Bacon, Descartes, Galilei, Spinoza, Hobbes, Newton, Leibniz, Locke, Hume, Kant, Stuart Mill en Charles Sanders Peirce als erflaters of boegbeelden van het denken over causaliteit beschouwd. Die opmerkelijke eensgezindheid lijkt weliswaar enige canonvorming mogelijk te maken, maar relevanter is dat vele van bovengenoemde denkers het begrip causaliteit stipulatief definieerden en

– zoals het goede filosofen betaamt – een intellectuele vadermoord pleegden door radicaal met de traditie te breken of in ieder geval nauwelijks voort te bouwen op illustere voorgangers. In feite werd causaliteit keer op keer opnieuw uitgevonden, juist omdat elke conceptualisering nauw verbonden was met de metafysische en epistemische standpunten van de betreffende denker (Starmans, 2018a). Wanneer een bepaalde wijsgerige positie onder druk kwam te staan, geraakte het bijbehorende causaliteitsbegrip als vanzelfsprekend ook in het beklaagdenbankje. Omdat theorieën en standpunten in de filosofie zelden worden gefalsificeerd en vervangen, zijn veel onderling tegenstrijdige visies naast elkaar blijven bestaan. Deze merkwaardige ‘evolutie’ blijft echter zichtbaar in vele hedendaagse benaderingen en perspectieven: regulariteitstheorieën, *counterfactuals*, interventionist-benaderingen, dispositionele, actor- en procesgeoriënteerde benaderingen, mechanistische visies, *difference-making*, *potential outcomes*, instrumentele variabelen, Bayesianisme, et cetera (Russo, 2016). Zoals uiteengezet in (Starmans, 2018b) zijn vrijwel al deze hedendaagse invalshoeken terug te voeren tot voornoemde illustere denkers.

Daarmee lijkt één historische bron van de kritiek en crisis geïdentificeerd, maar voor een begrip van de huidige situatie kan wellicht beter worden gezocht in de meer recente geschiedenis sedert de tweede helft van de 19e eeuw, toen vele wetenschapsgebieden verzelfstandigden en de probabilistische revolutie zich begon te voltrekken (Krüger, 1987; Gigerenzer, 1989). In de hedendaagse wetenschap en filosofie lijkt een pluralistische visie op causaliteit onvermijdelijk, zelfs als we ons in het kader van dit essay strikt beperken tot de in de methodologie dominante *probabilistische theorieën* over causaliteit. Deze kennen diverse verschijningsvormen die gemeen hebben dat een gepostuleerd of vermeend causaal verband c.q. de oorzaak-gevolg relatie wordt geanalyseerd en formeel gerepresenteerd met behulp van inzichten uit kansrekening en statistiek als formalismen om te redeneren met onzekere kennis: kansuitspraken, voorwaardelijke kansen, conditionele afhankelijkheden, likelihood-ratio's maar ook bijvoorbeeld schattingstheorie uit de inferentiële, parametrische statistiek. Probabilistische theorieën over causaliteit kennen inmiddels ook een respectabele wijsgerige traditie, die teruggaat tot de logisch-positivist Hans Reichenbach (1891–1953), de statisticus I.J. Good (1916–2009) en de filosoof Patrick Suppes (1922–2014) en hebben evenzeer hun weg gevonden in de moderne kennisleer (Williamson, 2009).

De geest, scepsis en eliminatie

De grote rol van causaliteit in het menselijk handelen en de wijsbegeerte laat onverlet dat de notie in de loop van de ideeëngeschiedenis problematisch bleek en regelmatig in een crisis geraakte. In de 18e eeuw was het vooral David Hume (1811–1776), die de zaak op scherp zette en vanuit zijn concept-empirisme de (metafysische) status van causaliteit betwistte. Causaliteit bestaat volgens Hume niet in de werkelijkheid. Daar is slechts constante opeenvolging van verschijnselen, die in onze gedachten worden geassocieerd door gewenning, vervolgens geprojecteerd in de werkelijkheid, waardoor onze ‘intuïtie’ van noodzakelijkheid wordt verklaard. Na het scepticisme van Hume was het in de 18e eeuw vooral Kant (1724–1804) die de notie in ere trachtte te herstellen en een verzoening tussen metafysica en natuurwetenschap nastreefde door causaliteit als *synthetisch a priori* kennis te beschouwen en te benoemen als een fundamentele categorie van het menselijk kenvermogen, die een voorwaarde vormt voor waarnemingen en natuurwetenschappelijke kennis. Met de anti-kantiaanse wetenschapsopvatting van de logisch positivisten in de 20e eeuw bleek ook deze conceptie van causaliteit problematisch, niet in de laatste plaats door de successen van de kwantummechanica, waarin causaliteit niet langer als een kantiaanse bouwsteen van de werkelijkheid werd beschouwd. In de 19e eeuw waren het vervolgens onder meer de fysisch/filosoof Ernst Mach (1838–1916) en de statisticus/filosoof Karl Pearson (1857–1936) die zich manifesteerden als prominente anti-causalisten. De belangrijkste criticaster diende zich evenwel aan in de 20e eeuw. Het was Bertrand Russell (1872–1970) die in 1913 nota bene in *The Proceedings of The Aristotelian Society* zijn artikel ‘On the notion of Cause’ publiceerde en stelde dat ‘*The law of causality, I believe, like much that passes muster among philosophers, is a relic of a bygone age, surviving, like the monarchy, only because it is erroneously supposed to do no harm.*’

Belangrijk is dat deze houding ten opzichte van causaliteit niet op zichzelf staat. In de loop der tijden zijn vele concepten en begrippen en daarmee verbonden filosofische thema's in diskrediet geraakt of hebben in het gunstigste geval een specifieke abstracte of wiskundige duiding gekregen. Dat geldt onder meer voor noties als ruimte, tijd, beweging, massa, maar vooral voor begrippen als betekenis, intentionaliteit, zingeving, geest, vrije wil, bewustzijn en persoonlijke identiteit. Volgens sommige wetenschappers en naturalistische filosofen zullen

alle wijsgerige problemen uiteindelijk door de wetenschap worden ontrafeld en ontraadseld. Is het probleem goed gedefinieerd, dan zal het worden geanalyseerd en vervolgens worden opgelost. Is het niet goed gedefinieerd, dan wordt het als pseudoprobleem of als betekenisloos terzijde geschoven. Wijsgerige reflectie kan tijdens dat proces hooguit leiden tot een soort voorwetenschappelijke theorieën, die enige verklarende kracht of praktisch nut kunnen hebben, maar die uiteindelijk vervangen zullen worden door ware wetenschappelijke kennis. De concepten en begrippen die bij deze wijsgerige reflectie een rol spelen zullen dan doorgaans ook het veld moeten ruimen. Deze tendens om wetenschap en haar taal te zuiveren van metafysische begrippen, common sense noties, natuurlijke categorieën en alledaagse ervaringen kent een berucht hoogtepunt in de opvattingen van de filosoof en neurowetenschapper Paul Churchland (1942), die radicaal wil afrekenen met een traditie die soms pejoratief wordt aangeduid als ‘folk psychology’. Mensen trachten het gedrag van zichzelf en anderen te begrijpen, te verklaren en te voorspellen in termen van *causaal* relevante factoren, zoals motieven, intenties, overtuigingen en verplichtingen. Churchland pleit voor een radicaal ‘eliminatief materialisme’ inzake deze propositionele attitudes, en stelt dat ‘folk psychology’ met inbegrip van de notie van het bewustzijn, de menselijke geest en haar interne processen volkomen verkeerd benadert. Evenzeer betreurt hij de preoccupaties van filosofen met taal en de veronderstelde cruciale betekenis ervan voor het denken. Ontwikkelingen in de neurowetenschappen zullen volgens Churchland leiden tot eliminatie van deze ‘dwalingen’, die hij even relevant acht voor de wetenschap als de 18e-eeuwse flogistontheorie van Stahl voor de moderne scheikunde, of middeleeuwse opvattingen over hekserij voor de hedendaagse psychologie.

De extreme visie van Churchland past in een langdurige ontwikkeling in de ideeëngeschiedenis die bij de Presocratici een aanvang nam en een hoogtepunt bereikte in de hedendaagse naturalistische/fysicalistische epistemologie. Een gevolg hiervan is dat het huidige wereldbeeld veel van haar aanschouwelijkheid heeft verloren. Enerzijds is er de alledaagse, vertrouwde leefwereld der verschijnselen, met haar ervaringen (percepties, impressies), voorstellingen en ideeën en met haar (gepostuleerde) concrete objecten. Anderzijds is er het wetenschappelijke wereldbeeld met zijn abstracte, vaak wiskundige modellen, representaties van de ‘echte’ werkelijkheid, die verondersteld wordt achter deze ervaringen schuil te

gaan en die verondersteld wordt deze te veroorzaken c.q. te verklaren. Niet alleen lijken de ervaringen, de verschijnselen zoals die zich aan ons voordoen, geen betrouwbare basis om wetenschappelijke theorieën op te baseren, ook de intuïtieve concepten en natuurlijke categorieën lijken weinig gemeen te hebben met de onderliggende mechanismen, abstracte principes en wetten, die de ‘echte’ wereld regeren, zoals beschreven door middel van de taal en de nomenclatuur van de wetenschap. Het moge duidelijk zijn dat deze visie niet te rijmen valt met de linguïstische invalhoek die hierboven werd besproken. Ook de evolutie van causaliteit moet in dit spanningsveld worden begrepen. Na de mentalistische interpretatie van Hume en Kant, de mokerslagen van Mach, Pearson en Russell, en de churchlandiaanse drang tot eliminatie van obscure begrippen leek het lot van het begrip causaliteit in de wetenschap bezegeld.

Variatie, onzekerheid en statistiek

De omwenteling in het causaliteitsdenken kwam in de 19e eeuw op een nogal paradoxale manier tot stand door de convergentie van enkele ongelijksoortige ontwikkelingen. Allereerst vond volgens de filosoof Ian Hacking ‘een erosie van het determinisme’ plaats. Verworven kennis over de grilligheid van de (levende) natuur en de veelvuldigheid van haar verschijningsvormen, gepaard aan een historisering van het wereldbeeld vormden een obstakel voor een deterministische visie op de werkelijkheid. Variatie en verandering kwamen centraal te staan en mede door toedoen van de kruisbestuiving tussen biologie en statistiek ontstond een probabilistisch wereldbeeld. Daarmee leek de genadeslag te zijn toegebracht aan een conceptie van causale wetmatigheid die doorgaans met een deterministisch wereldbeeld werd geassocieerd. Feitelijk voltrok zich een emancipatieproces in het denken over onzekerheid in een tweetal stappen: eerst zouden Galton (1822–1911) en Pearson vanuit biologisch perspectief onzekerheid een belangrijke plaats geven in het wetenschappelijke wereldbeeld, daarna zou de fysisch Niels Bohr (1855–1962) met zijn Kopenhagen-interpretatie van de kwantummechanica laten zien dat onzekerheid een bouwsteen is van de natuur, irreducibel en niet te herleiden tot een gebrek aan kennis (Starmans, 2018a). De tweede ontwikkeling in het causaliteitsdenken ontstond vanuit methodologische hoek, waar behoefte ontstond aan een nieuwe, constructieve notie van causaliteit, die zich had los gemaakt van

methodologie en tot slot het gebied van afzonderlijke disciplines en toepassingsgebieden. De huidige moeizame samenspraak tussen statistiek en causaliteit uit zich vooral doordat in dit opzicht nauwelijks kruisbestuiving bestaat tussen kennisleer en methodologie en ook binnen de statistiek een scheiding der geesten manifest is (Starmans, 2018b). Pearls opvatting dat de statistiek te weinig causaliteit ‘bevat’ moet worden beschouwd tegen de achtergrond van zijn futurologische doel: het redden van de sterke AI. Meer dan in schattingstheorie of inferentiële statistiek lijkt hij geïnteresseerd in het uitrusten van robots met een menselijke notie van causaliteit. Anders dan bijvoorbeeld Churchland acht Pearl taal cruciaal voor het denken en een voorwaarde voor moral intelligent agents. Het maakt duidelijk dat het onderhavige debat deels past in de aloude AI-controverse *to represent or not*, dat in de klassieke publicatie van Rodney Brooks scherp is verwoord (Brooks, 1980). Probeer je causaliteit te formaliseren in de objecttaal (b.v. door een operator) of juist in de metataal door onderzoeksdesign, mechanisme van data genereren, door geavanceerdere statistische technieken of door te onderkennen dat het gaat om specifieke contexten die benaderd kunnen worden vanuit gespecificeerde language games.

Hoe dan ook in het licht van de *represent or not* tegenstelling kun je een causalist zijn zonder het expliciet te representeren, je kunt zelfs een causalist zijn zonder het begrip te willen gebruiken, zoals bij Pearson het geval was. Vanuit filosofische optiek is de gehele problematiek een prachtige conceptuele analyse van het rijke begrip van de causaliteit. In dit licht moet tot slot de reikwijdte van de probabilistische benadering in welke vorm dan ook niet worden overschat. Dat blijkt als men vertrekt vanuit een vijftal kernvragen die de causale relatie/vraag kunnen typeren: token versus type, individu/concreet versus groep/abstract, kwantitatief versus kwalitatief, deterministisch versus probabilistisch, fysisch versus mentaal. Wie aangemoedigd door Stephen Kerns cultuurhistorische exercitie vanuit de geschetste linguïstische optiek een causale relatie analyseert, merkt ongetwijfeld dat deze vaak *token*, *kwalitatief* en *deterministisch* is, zowel in het alledaagse taalgebruik als bij vele professionele toepassingen in het juridische, medische of technische domein, die rond het juiste gebruik van causaliteit elk een eigen taalspel spelen met regels en conventies die zich ten ene male onttrekken aan een standaard probabilistische reductie. In het huidige discours rond causaliteit wordt dat nog wel eens onderbelicht.

LITERATUUR

- Anderson, C. (2008). The end of theory: The data deluge makes the scientific method obsolete. *Wired Magazine*, 6. (www.wired.com/2008/06/pb-theory/)
- Bostrom, N. (2016). *Superintelligence; Paths, dangers and strategies*. Oxford: Oxford University Press.
- Brooks, R. (1991). Intelligence without representation. *Artificial Intelligence*, 47, 1-3.
- Burks, B. (1926). On the inadequacy of the partial and multiple correlation technique. *Journal of Educational Psychology* 17(8), 532-540
- Domingos, P. (2016). *The master algorithm; how the quest for the ultimate learning machine will remake our world*. New York.
- Halevy, A., Norvig, P., & Pereira, F. (2009). The unreasonable effectiveness of data. *IEEE Intelligent Systems*, 24(2), 8-12.
- Krüger, L., Daston, L., & Heidelberger, M. (Eds.). (1987). *The probabilistic revolution. Volume 1, Ideas in history*. Cambridge, MA: MIT Press.
- Krüger, L., Daston, L., Heidelberger, M., Gigerenzer, G., & Morgan, M. (Eds.). (1987). *The Probabilistic Revolution. 2 Volumes*. Cambridge, MA: MIT Press.
- MacKie, J. L. (1980). *The Cement of the Universe; a study of causation*. Oxford: Clarendon Press.
- Mayer-Schönberger, V., & Cukier, K. (2013). *Big data: A revolution that will transform how we live, work and think*. Boston: Houghton Mifflin Harcourt.
- Mumford, S. (2014). *Causality, a very short introduction*. Oxford.
- Pearl, J. (2009). *Causality: Models, reasoning and inference*. Cambridge: Cambridge University Press.
- Pearl, J., & MacKenzie, D. (2018). *The book of Why; The new science of cause and effect*. New York.
- Russo, F., & Illari, P. (2016). *Causality: Philosophical theory meets scientific practice*. Oxford.
- Starmans, R. J. C. M. (2016) the advent of data science; Some considerations on the unreasonable effectiveness of data. In Peter Buhlmann, e.a. (eds.), *Handbook of big data; Handbooks of modern statistical methods*. New York: Chapman & Hall/CRC, 2016.
- Starmans, R. J. C. M. (2018a). The predicament of truth: On statistics, causality, physics and the philosophy of science. In M. J. Van der Laan & S. Rose (Eds.), *Targeted learning in data science: Causal inference for complex longitudinal studies* (Springer Series in Statistics). Springer International Publishing.
- Starmans, R. J. C. M. (2018b). Prometheus unbound or Paradise regained: On causality in the contemporary AI-data science debate. *Journal of the French Statistical Society* (Special issue on Causality).
- Williamson, J. (2009). Probabilistic theories of causality. In Beebe, H., Hitchcock, C., & Menzies, P. (Eds.). *The Oxford handbook of causation* (pp. 185-212). Oxford: Oxford University Press.

RICHARD STARMANS is verbonden aan de Faculteit Bèta-wetenschappen (Department of Information and Computing Sciences) van de Universiteit Utrecht. Hij doet onderzoek op het snijvlak van filosofie, statistiek en informatica.
E-mail: starmans@cs.uu.nl

Gecombineerde radiotherapiebehandelingen

– duur is niet altijd beter

STEFAN TEN EIKELDER

Radiotherapie is een verzamelnaam van meerdere bestralingsmethodes (modaliteiten) voor oncologische patiënten. Naast conventionele radiotherapie met hoogenergetische fotonstralen (X-ray) zijn er ook methodes die gebruik maken van geladen deeltjes, zoals geavanceerde protonentherapie. Protonentherapie is niet in alle gevallen beter dan conventionele foton radiotherapie, maar heeft wel een veel hoger prijskaartje (Bortfeld & Loeffler, 2017). Wiskundige optimalisatietechnieken uit de Operations Research worden gebruikt om een optimaal gecombineerde proton-foton behandeling op te stellen (Ten Eikelder, 2017). Dit biedt tevens inzicht in wanneer protonentherapie voordeel oplevert, en wanneer conventionele foton radiotherapie de beste optie is.

Verschil conventionele radiotherapie en protonentherapie

Een van de kenmerken van protonentherapie is de nauwkeurigheid. Door met een deeltjesversneller protonen te versnellen, deze te bundelen en de juiste energie mee te geven, kan zeer nauwkeurig bepaald worden waar in het lichaam de protonen hun energie afgeven, zie figuur 1. Het effect van de straling op weefsel is de geabsorbeerde dosis, gemeten in Gray (Gy), waarbij 1 Gy gelijk is aan 1 Joule energie per kilogram weefsel. Doordat de energieafgifte van protonenbundels nauwkeuriger te controleren is dan voor fotonenbundels, wordt er minder dosis toegediend aan omliggende gezonde weefsels, ook wel *organs-at-risk* (OARs) genoemd.

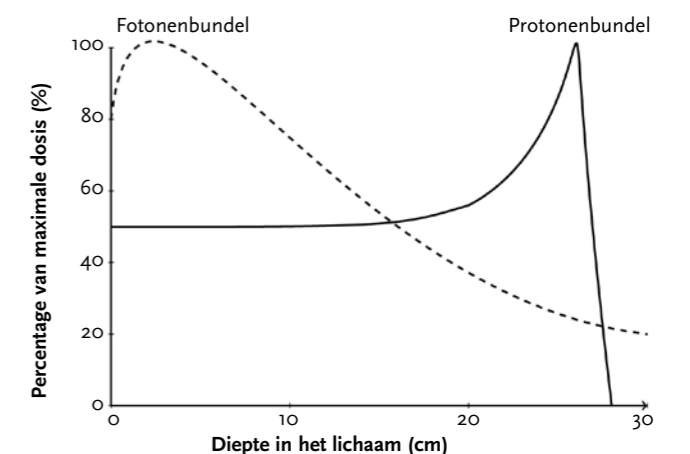
Als gevolg is er bij protonentherapie minder kans op complicaties in OARs dan bij conventionele radiotherapie. Echter, juist door de mogelijkheid om een hoge dosis zeer nauwkeurig toe te dienen spelen onzekerheden een grote rol. Denk hierbij onder andere aan onzekerheden in exacte orgaan- en tumorlocaties. In de huidige klinische praktijk worden deze meegenomen in de planning door grotere marges rondom de tumor aan te nemen voor protonentherapie dan voor conventionele foton radiotherapie. Hierdoor is de huidige implementatie van protonentherapie niet altijd beter dan conventionele foton ra-

diotherapie, en zal het per patiënt verschillen of protonen een verbetering opleveren of niet.

Gezien het prijskaartje van protonentherapie is het belangrijk te weten wanneer protonentherapie beter is dan foton radiotherapie, wanneer niet, en wanneer wellicht een gecombineerde proton-foton behandeling uitkomst biedt. Het belang hiervan wordt onderstreept door de ontwikkeling van protonentherapie in Nederland (ZON-PTC, 2018). Recentelijk is de eerste patiënt in het UMC Groningen behandeld, en ook de protoncentra in Delft en Maastricht verwachten binnenkort de eerste patiënten te behandelen. De beslissing om individuele patiënten al dan niet te behandelen met protonentherapie wordt in Nederland genomen op basis van modelmatig bewijs voor de verbetering in behandelingskwaliteit die protonentherapie kan bieden (Widder et al., 2016).

Treatment planning

Een belangrijk concept in radiotherapie *treatment planning* is fractionering, dat wil zeggen het opdelen van de bestraling in meerdere kleine fracties. Dit concept is gebaseerd op de observatie dat gezonde cellen de capaciteit hebben een hogere dosis te tolereren als deze geleverd



Figuur 1. Verschil in dosisafgifte tussen een fotonenbundel en een protonenbundel. De energie van de protonen wordt zo gekozen dat de piek van de protonenbundel zich bij de tumor bevindt