

Kunnen wij *uw* toekomst voorspellen?

# Kunnen wij *uw* toekomst voorspellen?

*Rede*

uitgesproken bij de aanvaarding van het ambt van  
hoogleraar Computational Science & Engineering  
aan de Faculteit der Natuurwetenschappen, Wiskunde en Informatica  
van de Universiteit van Amsterdam  
op vrijdag 17 januari 2020

door

Alfons Hoekstra

Dit is oratie 616, verschenen in de oratiereeks van de Universiteit van Amsterdam.

Opmaak: JAPES, Amsterdam

© Universiteit van Amsterdam, 2020

Alle rechten voorbehouden. Niets uit deze uitgave mag worden verveelvoudigd, opgeslagen in een geautomatiseerd gegevensbestand, of openbaar gemaakt, in enige vorm of op enige wijze, hetzij elektronisch, mechanisch, door fotokopieën, opnamen of enige andere manier, zonder voorafgaande schriftelijke toestemming van de uitgever.

Voorzover het maken van kopieën uit deze uitgave is toegestaan op grond van artikel 16B Auteurswet 1912 j° het Besluit van 20 juni 1974, St.b. 351, zoals gewijzigd bij het Besluit van 23 augustus 1985, St.b. 471 en artikel 17 Auteurswet 1912, dient men de daarvoor wettelijk verschuldigde vergoedingen te voldoen aan de Stichting Reprorecht (Postbus 882, 1180 AW Amstelveen). Voor het overnemen van gedeelte(n) uit deze uitgave in bloemlezingen, readers en andere compilatiewerken (artikel 16 Auteurswet 1912) dient men zich tot de uitgever te wenden.

## De vraag

Kunnen wij *uw, mijn, of onze* toekomst voorspellen? Dus niet *de* toekomst, wat dat ook maar is, maar gebeurtenissen die voor *u* van belang zijn in de nabije of niet-zo-nabije toekomst. En dan niet alleen het weer van morgen, daarover later meer, maar misschien ook mijn of uw gezondheid in de nabije toekomst of misschien zelfs over 20 jaar, of uw of mijn welzijn in de verstedelijkte omgeving waarin de meesten van ons tegenwoordig wonen?

En als dat mogelijk is, kunnen we dan ons eigen leven, dat van anderen, en de wereld waarin wij leven een beetje beter maken? Zijn we dan beter toegerust om de enorme uitdagingen waarvoor wij staan, en denk hierbij bijvoorbeeld aan de klimaatverandering, de energietransitie, een gezond leven leiden in een overbevolkte urbane omgeving, de bevolkingsexplosie en hoe al die monden te voeden, dus om al deze en vele andere uitdagingen van de 21e eeuw beter in goede banen te leiden?

Ik ben ervan overtuigd dat mijn vakgebied, dat van de Computational Science & Engineering, een cruciale rol kan en moet spelen in deze en andere grote uitdagingen van de 21e eeuw. Ik wil u meenemen op een reis door mijn vakgebied, en u laten zien dat we de vraag die ik opwerp met een voorzichtig 'ja' kunnen beantwoorden, en dat veel van ons onderzoek erop gericht is om dat steeds beter te kunnen doen. Ik zal u ook laten zien wat de minimale ingrediënten zijn om dit te kunnen doen.

Wat bedoelen we dan precies met uw of onze toekomst? Welk aspect van die toekomst zouden we kunnen voorspellen, en hoe dan? En stel dat we dat kunnen, wat is dan de volgende stap? Wellicht willen we die voorspelde toekomst een beetje wijzigen, door bijvoorbeeld uw of ons gedrag enigszins aan te passen, zodat het voor uzelf of voor de groep gunstiger is? Maar als je dat doet, dan moet je wel vertrouwen hebben in de kwaliteit van de voorspelling. Geloof je die toekomstvoorspelling? Of misschien beter, wanneer en waarom geloof je die toekomstvoorspelling, en ga je vervolgens op grond daarvan je gedrag aanpassen?

## Een voorbeeld

Laat ik beginnen met een voorbeeld wat u, naar ik aanneem, allemaal kent. Zonder twijfel een voorbeeld van het voorspellen van uw nabije toekomst,

waar velen van u dagelijks mee bezig zijn. Wat wordt het weer vandaag? En als er regen is voorspeld, en u moet besluiten of u al dan niet een paraplu meeneemt of als fietser een regenpak aantrekt, wat doet u dan? Tegenwoordig gebruiken we dan allemaal de buienradar, die we een voorspelling laten doen of het tussen nu en drie uur later gaat regenen op uw locatie, en hoeveel regen er zal komen. Blijkbaar vertrouwen we deze voorspelling en vaak gaat dat goed. Maar we weten ook dat het soms niet goed gaat. De ervaring leert dat bij extreme weerbeelden of juist bij die miezeringe druilregen nog wel eens wat misgaat met de voorspelling. Ook als we buienradar vragen om 3 uur vooruit te kijken, of zelf 24 uur vooruit, worden de voorspellingen minder goed lijkt het.

Achter de buienradar gaat een enorme wereld van Computational Science & Engineering schuil. En vele vragen die ik eerder opwierp kunnen we aan de hand van dit voorbeeld verder verduidelijken.

De buienradar app stoelt op twee pilaren, op data-gedreven computationele weermodellen en op observaties door de twee neerslagradars van het KNMI en van radars in een aantal buurlanden. De observaties geven een beeld van de actuele neerslag in Nederland, de voorspellingen van de neerslag maken daarnaast ook gebruik van de data-gedreven computationele weermodellen.

Laten we eerst wat beter kijken naar de neerslagobservaties. Deze data is niet feilloos, voor neerslag op grotere afstand van de radars wordt de kwaliteit minder. Verder kunnen er problemen zijn met reflecties van bijvoorbeeld gebouwen, windmolens, of kunnen de in het voor- en najaar veel voorkomende temperatuurinversies voor onverwachte effecten zorgen. Natuurlijk kunnen de experts deze datastromen verbeteren, en dat gebeurt ook. Toch zit er altijd een kleinere of grotere foutenmarge op de observaties. De vraag is wat dit betekent voor de kwaliteit van de voorspellingen. Om dat te kunnen inschatten zal er altijd een onzekerheidskwantificatie nodig zijn, waarbij door middel van stochastische simulatietechnieken de invloed van onzekerheden in de initiële data op de voorspellingen wordt gekwantificeerd. Helaas gebeurt dit in heel veel voorspellingen nog niet of niet voldoende.

Terug naar de neerslagradars, het kan ook gebeuren dat het daadwerkelijk regent maar dat de radars dat niet zien. Dat kan gebeuren bij hele kleine druppeltjes, die miezerbuitjes. In dit geval zit er niet een foutmarge op de observationele data, de data is gewoon fout. Of meer in zijn algemeenheid, het kan zo zijn dat de beschikbare data niet alle informatie bevat die de werkelijkheid beschrijft. Hier moeten we terdege rekening mee houden, zeker wanneer toekomstvoorspellingen alleen zouden vertrouwen op gelimiteerde observationele data. Dit wordt steeds actueler nu veel voorspellingen gedaan

worden die puur gebaseerd zijn op data zonder ondersteunende computationele modellen.

Hoe dan ook, zonder voldoende rijke en gevarieerde dynamische datasets van hoge kwaliteit en van verschillende bronnen is Computational Science & Engineering niet mogelijk. Uw toekomstvoorspelling is gestoeld op data uit uw nabije en misschien zelfs verdere verleden.

De tweede pijler onder de buienradar app zijn de data-gedreven computationele modellen. Vraag je de buienradar om drie uur vooruit te kijken, dan is het model vrij eenvoudig. Op basis van de huidige neerslagradar data en data met betrekking tot lokale windsnelheden worden de buien op het windveld gezet en op basis daarvan verplaatst. In meer technische termen, een puur advection model, waarbij het windveld en de buien constant worden gehouden. Je kunt je vervolgens afvragen of dit niet een wat al te simpel model is? Dat brengt mij op de belangrijke vraag van validiteit van computationele modellen.

Een model is altijd een representatie van de werkelijkheid. Een model zou bijvoorbeeld een speciaal geprepareerde muis kunnen zijn, wanneer we iets willen leren over humane fysiologie. In mijn vakgebied is het model altijd een computationeel model. We gaan dan vragen stellen aan dat model, met andere woorden, we voeren computersimulaties uit, en we hopen dan dat de antwoorden die we uit de simulaties krijgen ons iets vertellen over de werkelijkheid. Ofwel, als we een experiment doen met ons model, en we zouden hetzelfde experiment daadwerkelijk uitvoeren, dan willen we dat de uitkomst van het experiment op het model voldoende dicht bij de werkelijkheid ligt. Als dat zo is, dan is het model valide voor het experiment wat we daarmee willen doen.

Het vaststellen van de validiteit van computationele modellen is een uitermate belangrijke en verre van triviale activiteit in Computational Science. Naast een nauwkeurige beschrijving van het model moet ook altijd een nauwkeurige beschrijving beschikbaar zijn van het experiment wat we met het model gaan doen. Met andere woorden, de context van gebruik van het model moet in alle detail beschreven worden. Een model is nooit valide, het is alleen valide voor de context van gebruik van dat model. Helaas wordt dat laatste nogal eens vergeten. In de woorden van Francois Cellier, vaak worden we verliefd op ons model, en aangezien liefde meestal blind is, vergeten we nogal eens dat een model niet de echte wereld is, maar slechts een representatie van die wereld onder een hele strikte set van experimentele condities. Met andere woorden, ook weer met dank aan Francois Cellier, wordt niet verliefd op je model. Helaas, tot mijn spijt zie ik dat regelmatig gebeuren. Ik beschouw het als mijn opdracht om eenieder die gebruikt maakt van computationele mo-

dellen continue op dit gevaar te wijzen, zeker in situaties waarin een model gebruikt wordt door personen die het niet zelf ontwikkeld hebben, en die wellicht niet voldoende op de hoogte zijn van alle onderliggende aannames die de validiteit van het model kunnen beïnvloeden. Populair gezegd, de computer doet het sommetje wel, maar of we de getallen altijd kunnen vertrouwen is maar zeer de vraag.

Terug naar de drie uur voorspelling van de buienradar. Hoewel het pure advection model op basis van constant windveld en statische buien wellicht heel simpel is, is de context van gebruik heel duidelijk: geef mij een voorspelling van lokale neerslag in de zeer nabije toekomst. Als de initiële data van het model zoals die uit de neerslagradars komt voldoende nauwkeurig is, en daar sprak ik al eerder over, dan zou dit model voor deze context van gebruik zeker valide kunnen zijn.

Een windveld is natuurlijk niet constant. En buien ontwikkelen zich, zij ontstaan en verdwijnen weer. En dat kan allemaal heel snel gebeuren, op tijdschalen van uren. Ofwel, bij snelle verandering en/of op langere termijn is de 3 uur voorspelling van de buienradar niet valide. Er is dan een betere weersvoorspelling nodig.

We beschikken tegenwoordig over zeer geavanceerde weermodellen, die redelijk nauwkeurig lokaal het weer tot 48 uur vooruit, en wat minder gedetailleerd zelfs tot wel twee weken vooruit voorspellen. Dat is een enorme prestatie, die ook weer veel verteld over de Computational Sciences.

In 1922 publiceerde Lewis Richardson zijn boek “Weather Prediction by Numerical Process”. Hierin stelt hij een wiskundig model voor om het weer te kunnen voorspellen op basis van gekoppelde deels stochastische partiële differentiaalvergelijkingen. De modellen zoals die tegenwoordig bijvoorbeeld door het European Centre for Medium-Range Weather Forecasts of door het KNMI worden gebruikt kunnen we terugvoeren op dit vroege en invloedrijke werk van Richardson. Maar hij gaat een stap verder, hij wil het model ook kunnen oplossen, en aangezien de vergelijkingen te ingewikkeld zijn om analytisch op te lossen, stelt hij een numeriek proces voor om dat te doen. Hierbij wordt de atmosfeer in discrete cellen verdeeld, en worden de vergelijkingen op deze cellen opgelost. Dit discretiseren van de continue vergelijkingen leidt tot een set gekoppelde differentievergelijkingen, en Richardson stelde een slimme methode voor om deze vergelijkingen iteratief op te lossen, een methode die nu zijn naam draagt.

In zijn tijd had Richardson natuurlijk nog geen digitale computers beschikbaar om daadwerkelijk simulaties te doen met zijn computationale model. In die tijd waren de computers personen die de berekeningen deden. Dat was niet nieuw, maar Richardson had wel een ander revolutionair idee om zijn

model op te lossen, namelijk dat van een parallele computer. Ik citeer van pagina 219-220 uit zijn boek: "After so much hard reasoning, may one play with a fantasy? Imagine a large hall like a theatre, except that the circles and galleries go right round through the space usually occupied by the stage. The walls of this chamber are painted to form a map of the globe. The ceiling represents the north polar regions, England is in the gallery, the tropics in the upper circle, Australia on the dress circle and the Antarctic in the pit." Als een terzijde, het blijft prachtig om wetenschappelijk werk uit die tijd te lezen, zo beeldend, zo anders dan wat wij nu schrijven. Ik ga verder met het citaat: "A myriad computers are at work upon the weather of the part of the map where each sits, but each computer attends only to one equation or part of an equation. The work of each region is coordinated by an official of higher rank. Numerous little "night signs" display the instantaneous values so that neighbouring computers can read them. Each number is thus displayed in three adjacent zones so as to maintain communication to the North and South on the map. From the floor of the pit a tall pillar rises to half the height of the hall. It carries a large pulpit on its top. In this sits the man in charge of the whole theatre; he is surrounded by several assistants and messengers. One of his duties is to maintain a uniform speed of progress in all parts of the globe. In this respect he is like the conductor of an orchestra in which the instruments are slide-rules and calculating machines. But instead of waving a baton he turns a beam of rosy light upon any region that is running ahead of the rest, and a beam of blue light upon those who are behindhand." Tot zover het citaat.

Feitelijk stelt Richardson een Multiple Instruction Multiple Data parallelisme voor, gebaseerd op een domein decompositie van het computationale rekenrooster en met message passing tussen de computers. Uitermate modern, dit is precies wat we nu ook doen. En ook de hal vol met computers, zo doen we dat tegenwoordig ook, wanneer wij onze berekeningen uitvoeren op een supercomputer. Een hele bijzondere supercomputer is misschien wel de Spaanse MareNostrum, die in een kerk in Barcelona staat. Wat een prachtige hal. Deze computer heeft in totaal 166000 processoren, met een totale rekenkracht van zo'n 14 Petaflop/s. Dit soort rekenbeesten worden ingezet om moderne weervoorspellingen en klimaatmodellen door te rekenen. En ook vele andere computationele toekomstvoorspellingen draaien op dergelijke supercomputers.

Het is aardig om te zien dat deze supercomputer, MareNostrum, in een glazen box staat. De glazen bol van de waarzegger lijkt te zijn vervangen door de glazen box van de Computational Scientist.



Heel vaak is dergelijke extreme rekenkracht overigens niet nodig, meestal is de computerkracht in een moderne laptop, of een moderne telefoon, of zelfs kleine niet zichtbare computers ingebed in andere apparaten meer dan voldoende om de benodigde berekeningen uit te voeren. Het gaat erom dat de berekeningen snel genoeg zijn, zodat we de toekomstvoorspelling hebben voordat die toekomst alweer verleden is. Het heeft weinig zin als de berekeningen voor het voorspellen van het weer van morgen langer dan een dag duren. Ofwel, een belangrijk onderdeel van de Computational Science houdt zich bezig met slimme algoritmieken om de benodigde berekening zo snel mogelijk uit te kunnen voeren, en indien nodig om voldoende rekenkracht te rekruteren.

Een deel van ons onderzoek draait actief mee in de formule 1 racerij van het rekenen. Sommige van onze simulaties draaien op de snelste computers ter wereld, en wij zijn zeer actief betrokken bij de globale race naar exascale computing. Samen met collega Prof. Peter Coveney werk ik erg hard om de Universiteit van Amsterdam de Max Verstappen van supercomputing te laten zijn. We draaien heel serieus onze rondjes mee, en soms winnen we zelfs een race, zoals Max Verstappen onlangs in Brazilië een Grand Prix won. Het is in dat kader zeer betreurenswaardig om te zien dat Nederland in de in het vorig jaar opgerichte EuroHPC Joined Undertaking slechts symbolisch meedoet, want er was geen budget beschikbaar voor openstaande calls. We dreigen als Nederland serieus de boot te missen in deze formule 1 supercomputing race. Hier loopt Nederland het risico in deze zeer innoverende branche flink achterop te raken, ook in Europa. En niet alleen voor de Computational Sciences, maar ook in de AI en data science, waar de behoefte aan extreme rekenkracht minstens zo groot is als in de Computational Sciences.

Tot zover een uitstapje naar supercomputing en terug naar het numeriek oplossen van vergelijkingen. Dit raakt een ander zeer belangrijk punt in Computational Science, dat van de verificatie. Waar we bij validatie ons de vraag stellen of we de juiste vergelijkingen oplossen, moeten we ons bij verificatie de vraag stellen of we de vergelijkingen op de juiste manier oplossen. En dat valt dan weer uiteen in twee delen. Ten eerste, is het numerieke schema wat we gebruiken correct? En hoe gedraagt dat schema zich als we bijvoorbeeld het rekenrooster verfijnen. En daarnaast gaat het om software verificatie, hebben we geen fouten gemaakt in onze software, ofwel, zitten er geen bugs in onze code?

Over bugs gesproken, ik wil u graag even meenemen naar weer een stukje historie. Grace Hopper rapporteerde tijdens haar werk met haar team eind jaren 40 van de vorige eeuw aan de Mark II computer aan Harvard University dat een motje, een bug, de werking van een relais in de Mark II verstoortte, en

dat ze de machine aan het ‘debuggen’ waren. Dat motje is door Grace Hopper in het labjournaal geplakt en de foto van de eerste computerbug is wereldberoemd geworden.

Het verifiëren van numerieke algoritmië en computercodes is uitermate belangrijk. Het kan ook verschrikkelijk misgaan als dit niet goed gebeurt. Er zijn vele voorbeelden bekend, ik noem er twee. In 1998 werd door NASA de Mars Climate Orbiter gelanceerd, een jaar later in de afdaling naar Mars ging deze satelliet verloren door een fout in de controle software waarin de baan van de satelliet werd berekend. In een deel van die software werden nog steeds imperial eenheden gebruikt in plaats van SI-eenheden. Als tweede voorbeeld, tussen 1985 en 1987 kregen 6 patiënten die in de Therac-25 radiotherapie machine behandeld werden een enorme overdosis aan straling, door een fout in de controle software op de PDP-11 computer die deze machine aanstuurde. Dit was fataal voor 3 patiënten.

Verificatie van numerieke algoritmië en computercodes is een kunde die mijns inziens helaas nog veel te weinig aandacht krijgt in opleidingen tot computational scientist, ook in onze eigen opleiding. We weten hoe belangrijk dit is, maar zeker wanneer iemand niet in een bacheloropleiding met software verificatie is geconfronteerd, zal zij of hij na voltooiing van vele masteropleidingen tot computational scientist dit belangrijke basiselement niet of nauwelijks hebben aangeleerd. We zien dit ook in veel publicaties, verificatie krijgt, met uitzondering van numerieke verificatie in numeriek wiskundig georiënteerd werk, naar mijn mening weinig tot geen aandacht. Dat is één van de redenen dat ik samen met Peter Coveney het VECMA project heb geïnitieerd. In dit project krijgt verificatie een expliciete plek, en Derek Groen van Brunel University in London werkt momenteel aan gereedschappen om verificatie in de computational sciences naar een hoger plan te tillen.

Terug naar de computationale modellen, we beschikken tegenwoordig over zeer geavanceerde gevalideerde computationele weermodellen, die elke dag weer gevoed worden met actuele waarnemingen van het weer op de hele aarde, en op basis daarvan kan het European Centre for Medium-Range Weather Forecasts in Reading gedetailleerde voorspellingen doen van bijvoorbeeld luchtdruk, temperatuur, windrichting en sterkte, en luchtvochtigheid in Europa voor wel twee weken in de toekomst. Het is dan aan de weerkundigen om dat soort output van de simulaties te vertalen naar weerkaartjes die wij kunnen begrijpen.

De laatste jaren laat de KNMI en het weerbericht op tv ook de zogenaamde ‘pluim’ zien, bijvoorbeeld voor de voorspelde temperatuur in de Bilt voor de komende 14 dagen. Dat brengt mij op een laatste belangrijk element, dat van onzekerheidskwantificatie. Want wat zegt die pluim eigenlijk? De zwarte lijn

is een soort gemiddelde, en dan zit er op dat gemiddelde blijkbaar een onzekerheid, een 50% band en een 90% band. Wat betekenen die banden dan precies? Een soort kans dat de temperatuur een bepaalde waarde heeft? Dus de toekomstvoorspelling is nu geen 100% zekere voorspelling, maar geeft op zijn best een kansdichtheid, je krijgt als het ware een hele serie mogelijke toekomstenvoorgespiegeld, waarbij er één toekomst is, zeg een temperatuur van 10 graden in de Bilt, die het meest waarschijnlijk is. Maar daarnaast zijn nog vele andere mogelijke uitkomsten die ook zouden kunnen gebeuren, zij het met een iets lagere kans.

De voorspellingen die het KNMI elke dag weer op zijn website publiceert is het resultaat van een zeer geavanceerd proces, het zogenaamde Ensemble Prediction System. Er worden 52 individuele runs gedaan van het weermodel. Ten eerste, en dat is de rode lijn in de grafiek, wordt er een zeer hoge resolutierun gedaan. Daarna wordt er op een lagere resolutie, die dus minder supercomputertijd kost, met exact dezelfde initiële condities een controle run gedaan. Tenslotte worden er nog eens 50 runs gedaan op lage resolutie, waarmee zowel de initiële condities als de parameters en details van het model een beetje worden gevarieerd. Hiermee worden de onzekerheden in de initiële condities (dus de meetfouten in de data) en de onzekerheden in de modelparameters gesimuleerd. Overigens wordt dit op lagere resolutie gedaan om rekentijd te besparen, anders zouden die 52 simulaties niet op tijd klaar zijn om nog een toekomstvoorspelling te kunnen zijn. Deze 52 curves tezamen geven een goed beeld van de onzekerheid die we hebben in de voorspelling. Je ziet dat er een band van curves ontstaat, en de 50% band van het vorige plaatje zegt dat de helft van de 52 runs in die band rond de gemiddelde temperatuur zit, en de 90% band dat bijna alle runs in die band rond het gemiddelde liggen.

Omdat we altijd onzekerheden hebben in data waarmee we onze modellen voeden, zal er op de uitkomst ook altijd onzekerheid zitten. Daarnaast hebben alle wiskundige modellen parameters, waarop ook altijd enige onzekerheid zit. Het is daarom van groot belang dat we om te beginnen goed begrijpen hoe gevoelig onze voorspelde grootheden zijn voor kleine veranderingen in de initiële condities en in de modelparameters. Deze sensitiviteitsanalyse moet mijns inziens altijd gedaan worden, helaas is dat ook nog steeds niet het geval. Gewapend met die kennis zijn we vervolgens in staat een onzekerheidskwantificatie te doen, dus om alle onzekerheden die er zijn in de inputdata door te rekenen naar de voorspelde gegevens. En daarmee krijgen we dan een kansdichtheidsfunctie over een hele verzameling mogelijke toekomstenvoorspellingen. Het is vervolgens aan ons om deze kansen te interpreteren. Wat doen we hiermee, passen we ons gedrag aan of niet? Nemen we de paraplu mee of niet? Hoeveel

CO<sub>2</sub>-uitstoot moeten we reduceren om een gemiddelde temperatuurstijging de komende decennia tot 1,5 graden te beperken, en als we dat doen, wat zal dat dan betekenen voor ons klimaat in Nederland, maar ook voor ons welzijn en levensstandaard. En hoe doen we dat dan? Hele lastige vragen om te beantwoorden. Maar zonder goede onzekerheidskwantificatie onmogelijk om te beantwoorden.

We zien aan de weerpluimen duidelijk dat naarmate we verder in de toekomst voorspellen de onzekerheden steeds groter worden. Door kleine marges in de initiële condities en parameters lopen de individuele runs steeds verder uit elkaar, en na een tijd wordt de marge zo groot dat de voorspelling weinig tot geen waarde meer heeft. De voorspelende waarde van de modellen wordt steeds kleiner naarmate we verder in de toekomst willen kijken. Dit is voor heel veel voorspellingen het geval. Het hangt natuurlijk sterk af van het systeem wat we bestuderen, en de context van gebruik van het model, hoe lang we vooruit kunnen kijken.

Het weer is een voorbeeld van een zogenaamd chaotisch systeem, en daarvan weten we dat wanneer we initiële condities ook maar een heel kleine epsilon van elkaar laten verschillen, dat de dynamica op ten duur exponentieel ver van elkaar zal verschillen. En aangezien er op de initiële data altijd kleine meetfouten zullen zitten, kunnen we nooit met 100% zekerheid het weer ver vooruit voorspellen. Maar door onzekerheidskwantificatie kunnen wel degelijk hele goede voorspelling doen. Echter, het kan zomaar gebeuren dat een voorspelling er echt compleet naast zit, en dat het de volgende dagen wel weer goed gaat. De pluimen geven een goed beeld, maar omdat het weer een chaotisch systeem is, is toekomst voorspellen van gedetailleerde lokale weer-voorspellingen erg lastig.

En stel dat we de parameters en initiële condities met 100% zekerheid zouden kennen? Lukt het dan wel? Helaas, op een digitale computer hebben we een eindige representatie van de reële getallen, waardoor we in de simpele rekenoperaties (optellen, vermenigvuldigen, etc) al kleine foutjes maken, die op den duur weer tot exponentieel grote verschillen in de voorspelling kunnen leiden. En belangrijker, het model is gediscretiseerd, en ook weer, door de discretisatie worden kleine foutjes gemaakt in het oplossen van de onderliggende partiele differentiaalvergelijkingen. En weer hetzelfde verhaal.

Hier lopen we dus tegen fundamentele limieten van toekomstvoorspellingen aan. Het zou naar mijn mening goed zijn om voor elk dynamisch model, of klasse van dynamische modellen, een analyse te hebben van deze fundamentele limiet in haar toekomstvoorspelling. Hoe groot wordt de onzekerheid in de voorspelling ten gevolge van kleine rekenfoutjes door discretisatie van ruimte en tijd, en ten gevolge van de eindige en niet-homogene representatie

van reële getallen in een digitale computer, en op welk punt in de toekomst wordt de onzekerheid zo groot dat het model geen enkele voorspellende waarde meer heeft?

## Minimale ingrediënten

Dit nogal uitgebreide voorbeeld heeft de minimale ingrediënten voor uw toekomstvoorspelling laten zien. We hebben daarvoor gevalideerde modellen nodig, geverifieerde computersimulaties, sensitiviteitsanalyse van het model, en tenslotte onzekerheidskwantificatie van de toekomstvoorspelling. In vaktaal korten we dat vaak af tot VVUQ. Zeker voor geavanceerde gekoppelde multi-domain multi-schaal modellen, in combinatie met hun vaak zeer grote behoefte aan grootschalige reken capaciteit, is VVUQ verre van triviaal en onderwerp van actief onderzoek in het Computational Science Lab van de Uva.

## Begrijp het heden om de toekomst te voorspellen

Het belangrijkste ingrediënt heb ik nog niet besproken, namelijk het computationele model zelf. In ben er stellig van overtuigd dat een toekomstvoorspelling, dus een voorspelling van de dynamische respons van een systeem gegeven een stimulus, alleen goed mogelijk is wanneer we het systeem zelf voldoende goed begrijpen. In zijn *Book of Why* draait Jude Pearl dit om. Hij stelt dat je een systeem alleen kunt begrijpen als je zijn respons na een interventie kunt voorspellen. Ofwel, het begrip van het systeem en het voorspellen van de toekomstige respons van dat systeem gaan hand in hand. Maar deze observatie leidt ertoe dat we dus onderliggende processen van een systeem moeten beschrijven in het model, en hun causale relaties of correlaties moeten specificeren. En dat doen we in termen van een wiskundig model, wat we vervolgens moeten discretiseren om computersimulaties mee te kunnen doen. Alleen dan zullen we toekomstvoorspelling kunnen doen die we kunnen vertrouwen en die aanleiding kunnen geven om ons gedrag te veranderen.

In de exacte wetenschappen zijn dergelijke modellen natuurlijk schering en inslag. Als we een vloeistofstroming willen voorspellen gebruiken we de Navier-Stokes vergelijkingen. Als we dan ook nog een model of data hebben voor de viscositeit van de vloeistof, en een goede representatie van de initiële en randcondities, kunnen we een goed gevalideerde voorspelling doen. Het begrip van het systeem, dus behoud van massa, impuls, en energie toegepast op een vloeistof, en een begrip van hoe spanning en vervorming in een vloeistof

stof zijn gerelateerd, zijn gecodeerd in de Navier-Stokes vergelijkingen. Ook de onderliggende aannames zijn helder, we gaan uit van een continu systeem. We weten natuurlijk dat een vloeistof uit moleculen bestaat, maar we begrijpen ook, via de kinetische theorie, hoe massa, impuls, en energie behoud op de moleculaire schaal doorwerkt naar onze eigen macroscopische schaal, en wat dat dan betekent voor de parameters in de Navier-Stokes vergelijkingen. Dit is een klassiek voorbeeld waarbij we een heel goed begrip hebben van het systeem, een daarmee vervolgens heel goed de toekomst kunnen voorspellen.

Dat wil natuurlijk niet zeggen dat we alle aspecten van vloeistoffen begrijpen, verre van dat. Ik werk bijvoorbeeld al enige tijd samen met Daniel Bonn. Hij probeert allerlei aspecten van alledaagse vloeistoffen met hele vreemde eigenschappen te begrijpen. Eén daarvan is een papje van maïzena, wat een zogenaamde shear thickening vloeistof is. Wij proberen door computationale modellen van de microdynamica, dus suspensies van hele kleine deeltjes in hoge concentratie in een vloeistof, om tot beter begrip van dit soort shear thickening vloeistoffen te komen. En als we dat betere begrip hebben, dan zouden we vervolgens modellen kunnen formuleren voor het gedrag van dat soort vloeistoffen en daarmee wellicht kunnen voorspellen hoe zij zich in allerlei situaties zouden gedragen. Zover zijn we nog lang niet. Datzelfde geldt ook voor een andere ingewikkelde vloeistof waar ik veel onderzoek naar doe, namelijk bloed, maar daarover straks meer.

In andere vakgebieden, zoals bijvoorbeeld de biologie, is het formuleren van wiskundige modellen die de processen van een biologisch systeem beschrijven, al een stuk ingewikkelder. En als we kijken in bijvoorbeeld economie, sociologie, psychologie, etc., dan zien we dat modelbouw en simulatie nog heel veel te winnen heeft. Dit komt deels omdat de systemen die bestudeerd worden uitermate complex zijn en daardoor heel moeilijk te modelleren. Maar ook omdat het toepassen van de Computational Sciences buiten de natuurwetenschappen nog redelijk recent is. De UvA speelt hier mijns inziens een belangrijke rol, er is veel ruimte voor multidisciplinaire samenwerking waarbij de Computational Sciences een brug kunnen slaan. Het door Peter Sloot geleide Institute for Advanced Study van de UvA speelt hierbij een cruciale rol.

## De virtuele fysiologische mens

Ik wil u een inkijkje geven in een systeem waarin ikzelf de afgelopen 15 jaar veel onderzoek heb gedaan, namelijk het modelleren en simuleren van humane fysiologie.

We zijn in een grote internationale samenwerking de Virtuele Fysiologische Mens aan het ontwikkelen. Hiermee willen we aspecten van uw gezondheid of het verloop van een mogelijke ziekte die u heeft kunnen voorspellen. We willen als het ware uw digitale tweeling maken, en die digitale tweeling kan dan door uw arts onderzocht worden, uw arts kan bij een ziekte wellicht een aantal behandelingen uitproberen op uw digitale tweeling om te kijken welke het best zou kunnen zijn voor u. We werken bijvoorbeeld aan modellen waarmee we voorspellen wat het middellange termijneffect van een dotteroperatie en plaatsten van een stent in een vernauwd coronair bloedvat zou kunnen zijn. Onze hoop is dat door veel beter begrip van de fysiologische reactie op de behandeling, waarbij een soort littekenweefsel in het bloedvat kan ontstaan, we de behandeling beter kunnen maken en de beste behandeling kunnen voorspellen voor u, mocht u een vernauwd coronair vat hebben. Hier komen alle aspecten die ik eerder besprak samen. Wanneer zou u, of uw arts, zo'n voorspelling geloven, en daarnaar handelen? Of misschien zegt de voorspelling dat het beter is om maar niet te behandelen, dat zou ook kunnen. Dat zijn hele ingrijpende beslissingen. De voorspelling zal dan in ieder geval aan alle eerder besproken eisen moeten voldoen, en alleen dan kan de voorspelling gebruikt worden in een beslissingsondersteuningssysteem voor de arts. Uiteindelijk is het natuurlijk de arts die de beslissing neemt, niet de computer. Dit hele proces, van een gecertificeerde voorspelling naar het nemen van een beslissing is ook uitermate complex en zou mijns inziens in veel meer detail bestudeerd moeten worden, en ook daar kunnen de Computational Sciences een belangrijke rol spelen.

We zouden ook virtuele populaties kunnen maken, dus een representatie van een groep mogelijke patiënten, en dan in een in-silico trial nieuwe medicaties of behandelingen uitproberen, om daarmee dierproeven te minimaliseren, of om klinische trials effectiever te maken. In samenwerking met Charles Marjorie, Henk Maquering, en Ed van Bavel van het UMC Amsterdam, locatie AMC, en met collega's aan ErasmusMC in Rotterdam en laboratoria in de rest van Europa werken wij nu aan modellen voor herseninfarcten, en modellen voor behandeling waarbij de bloedprop die de bloedstroming naar het brein blokkeert mechanisch wordt verwijderd, een behandeling die thrombectomy wordt genoemd. We ontwikkelen nu wiskundige modellen voor een herseninfarct en voor de behandeling, dus het verwijderen van de bloedprop. Dit is zeer complex allemaal, we maken kleine stapjes, maar denken dat we in staat zullen zijn om deze modellen te valideren. In combinatie met een virtueel populatie model kunnen we vervolgens in silico trials gaan doen naar het verder verbeteren van de behandeling. Ook hiermee proberen we dus de toekomst te voorspellen, in dit geval van een groep patiënten. U zou één van die

patiënten kunnen zijn. Ook hier speelt de geloofwaardigheid van de toekomstvoorspelling een beslissende rol. Hoe zou zo'n voorspelling een rol kunnen spelen bij formele accreditatie van een nieuwe behandeling of een nieuw implantaat of medicijn? We zijn actief in gesprek met het European Medicine Agency en met de Amerikaanse Food and Drug Administration om dit helder te krijgen.

Overigens, het is natuurlijk veel beter dat u niet ziek wordt, bijvoorbeeld geen vernauwd coronair vat ontwikkeld. Ik zou graag zien dat we de Virtuele Fysiologische Mens zouden gaan toepassen in preventieve geneeskunde, en samen met geavanceerde data gedreven AI-technieken, en natuurlijk gebruik makend van alle moderne mobiele technologie, om u en ik te helpen om een levensstijl aan te nemen en vast te houden die de kans op het ontwikkelen van welvaartsziekten minimaliseert.

De modellen die we ontwikkelen zijn multi-schaal in tijd en ruimte. Processen op het orgaan niveau zijn gekoppeld aan processen op het weefselniveau, die op hun buurt weer gekoppeld zijn aan cellulaire en moleculaire processen. Zeg maar, van "molecule to man and back" of van "dna to disease and back". In mijn eigen onderzoek kijken we naar het vasculaire systeem, waar we inderdaad van het hele organisme, de systemische bloedstroming, naar cellulaire processen in het bloed zelf en in de vaatwand kijken, bijvoorbeeld in relatie tot ons onderzoek naar trombose. En daarmee koppelen we dus ook fysische processen, zeg een stroming van bloed of krachten op een bot, met biologische processen, zoals groei van weefsel. Dit levert wederom een uitermate ingewikkeld model op, waarbij de vragen rond validatie, verificatie, en onzekerheid kwantificatie nog lang niet zijn opgelost. Ook multischaal simulaties, zeker op supercomputers, is nog steeds een open terrein van onderzoek. Ik werk uitgebreid samen met rekencentra, informatica groepen, en computational science groepen aan wat ik noem High Performance Multiscale Computing.

Het onderzoek naar en met de virtual artery is aan de ene kant heel fundamenteel. We proberen een dieper begrip te krijgen van hele basale transport-eigenschappen van bijvoorbeeld bloedplaatjes of witte bloedcellen in de bloedbaan. Of van de allereerste processen die leiden tot trombose bij hoge afschuifspanningen. Of van het effect op al deze processen van wat stijvere rode bloedcellen, zoals dat in diabetes type II voorkomt. Ook proberen we, in samenwerking met Stephen Payne uit Oxford, te begrijpen hoe het brein aan zijn zuurstof komt. De details van hoe bloed uiteindelijk zuurstof levert aan het brein zijn nog lang niet helder. Alleen al de anatomie van de bloedvaten vanaf de Circle of Willis naar de pial surface op brein, waarna penetrating arteries het breinweefsel ingaan, is niet goed bekend. Aan de andere kant pro-



beren we dit soort modellen toe te passen, zoals eerder gezegd, als gereedschappen voor de arts om voor elk individu de beste behandeling te kiezen, of in in-silico trials, zodat we introductie van nieuwe medicijnen en devices op de markt kunnen versnellen, tegen gereduceerde kosten, en met minder gebruik van proefdieren.

## Gezondheid en ziekte zijn een complex systeem

De studie naar gezondheid en ziekte is echter vele malen ingewikkelder. We hebben het al gehad over multischaal systemen, dat processen op het orgaan niveau gekoppeld zijn aan processen op weefsel niveau en organisme niveau. Maar dat gaan natuurlijk verder, het verloop van een ziekteproces is meestal afhankelijk van de persoon en haar/zijn interactie met de omgeving, met familie, met vrienden, met het zorgsysteem, maar ook met cognitieve processen in de persoon zelf. Het is dus uitermate arrogant om te denken dat we een volledig model van gezondheid en ziekte zouden kunnen maken zonder rekening te geven van de psycho-sociaal-economische context van de persoon in kwestie. Dit is uitermate complex, en een grote uitdaging in ons onderzoek. Ziekte, multimorbiditeit, mogelijke behandelingen, dat is een dynamisch complex systeem, en naast diepe kennis van pathofysiologie, moeten we ook het individu, u dus, in zijn volledige context begrijpen en beschrijven.

Toekomst voorspellen is dus een holistische wetenschap, waarbij een puur reductionisme een te eenvoudige voorstelling van zaken is.

In samenwerking met Prof. Marcel Olderikkert en Dr. René Melis uit Nijmegen kijken we bijvoorbeeld naar conceptuele modellen voor Alzheimer en Dementie. We gebruiken daarvoor het paradigma van causal loop diagrams en systeem dynamica. Door middel van group modelling sessions, waarbij een zo groot mogelijk corpus van expertise wordt ingeschakeld, worden allerlei processen in kaart gebracht, inderdaad van molecuul, via patiënt, naar zijn omgeving, en terug, om dit soort dynamische complexe systemen in kaart te brengen. En als dat dan gelukt is, de volgende uitdaging om het conceptuele model te vertalen naar een op systeem dynamica gebaseerd computational model. In het Computational Science Lab proberen we nu voor een hele verzameling van gezondheidsproblemen op deze manier het systeem te modelleren, met als doel dieper begrip en mogelijk een voorspelling van het effect van interventies op de gezondheidstoestand van individuen.

## Simulation based Science

Met simulation based science zijn we dus, met vele mitsen en maren, in staat om delen van uw toekomst te voorspellen. En we worden daar steeds beter in. We passen dit op steeds meer terreinen toe. We formuleren op basis van begrip van een systeem een conceptueel model, en maken daar vervolgens een computationeel model van. We voeren geverifieerde computersimulaties uit met dat model, in eerste instantie om validiteit vast te stellen, en daarna om voorspellingen te kunnen doen, waarbij we natuurlijk oog hebben voor onze-kerheidskwantificatie.

Ik heb nog niet gesproken over data science en AI. Met name de zeer krachtige deep learning methoden uit het machine leren worden vaker en vaker ingezet om delen van uw toekomst te voorspellen. Zonder een diep begrip van het bestudeerde systeem moeten we echter uitermate voorzichtig zijn met dergelijke puur op data gebaseerde voorspellingen van dynamische complexe systemen. Daarnaast is het met de VVUQ van dergelijke voorspellingen vooralsnog niet goed gesteld, hoewel daar heel veel onderzoek naar wordt gedaan.

Het heeft geen zin om te denken in twee gescheiden werelden. Als het doel is om de toekomst te voorspellen, moet je alle benodigde en beschikbare middelen inzetten. Dan wordt het bijvoorbeeld AI-accelerated simulation science, of simulation science enabled explainable AI. Wat ik maar wil zeggen, er liggen enorme mogelijkheden op het grensvlak van AI/Machine Leren en Computational Science, en ik ben verheugd om te zien dat we binnen IvI dit grensvlak steeds meer opzoeken. Ik hoop dat we hier de komende jaren nog veel meer synergie gaan zien. Dat dit heel hard gaat laten wel de ontwikkelingen in de Verenigde Staten zien, waar het DOE nu een enorm groot plan uitrolt voor AI, simulation science, en HPC, met als doel die synergie tussen AI en simulation-based methoden. De ambities in Amsterdam rond de AI zijn enorm, en het IvI speelt een zeer belangrijke rol. De Amsterdamse kennisinstellingen hebben een investering aangekondigd van 1 miljard Euro in AI-onderzoek in de komende 10 jaar. Amsterdam wordt daarmee de hub voor AI-technologie voor mensen. Als we voor die mensen een deel van hun toekomst willen gaan voorspellen, op een manier dat die voorspelling aanleiding geeft tot acties die er echt toe doen, dan liggen er ongekende mogelijkheden in het verschiep. De Computational Science & Engineering moet dan een belangrijke rol spelen op manieren zoals ik die heb geschetst.

## Terug naar de vraag

Kunnen wij uw toekomst voorspellen? Voor delen van uw toekomst kan dat zeker. En we worden er steeds beter in.