

S

W

I



Popular Proceedings
of the Study Group
Mathematics with Industry

SWI 2022

Verlagen van de Studiegroep Wiskunde met de Industrie 2022

Online bijeenkomst 24 - 28 januari 2022

schrijver: Gieljan de Vries

De [Studiegroep Wiskunde met de Industrie 2022](#) is financieel gesteund door:

- Nederlandse Organisatie voor Wetenschappelijk Onderzoek - domein Exacte en Natuurwetenschappen (NWO-ENW)
- Nederlandse Organisatie voor Wetenschappelijk Onderzoek - domein Toegepaste en Technische Wetenschappen (NWO-TTW)
- Universiteit Twente
- 4TU.AMI

Voorwoord

In dit rapport zijn de populaire verslagen van de “Studiegroep Wiskunde met de Industrie (SWI 2022)” opgenomen. Deze editie vond onder bijzondere Covid-omstandigheden online plaats in de week van 24-28 januari, 2022. De vijf verslagen zijn geschreven door wetenschapsjournalist Gieljan de Vries en bedoeld om een breed publiek te laten delen in de vele uitdagingen en spannende oplossingen waar teams van wiskundigen uit heel Nederland en daarbuiten aan hebben gewerkt. De wetenschappelijke verslagen, waarin de gebruikte wiskundige modellen, methoden en resultaten uitvoerig staan beschreven, zijn gebundeld in een parallel, Engelstalig rapport.

De traditie van SWI stamt uit Engeland, waar in 1968 in Oxford de eerste Studiegroep plaatsvond. Het concept werd een succes - tegenwoordig zijn er diverse studiegroepen op vele plaatsen in de wereld en op tal van vakgebieden. De eerste Nederlandse studiegroep werd gehouden in 1998. Voor verdere informatie: zie de website <http://miis.maths.ox.ac.uk>. SWI2022 werd online georganiseerd vanuit de Universiteit Twente.

Tijdens SWI2022 hebben groepjes wiskundigen, samen met (industriële) partners, gewerkt aan problemen die waren ingebracht vanuit de praktijk. De problemen waren open geformuleerd en werden in eerste instantie in wiskundige termen omgezet, waarbij veelvuldig contact met de ‘toeleveranciers’ van deze problemen centraal stond. Na deze oriënterende, wiskundige modelleerfase ontstond er per aangedragen probleem een natuurlijke opsplitsing van de beschikbare experts in twee of drie deelteams. Daarbij konden specialisten intensief samenwerken op de cruciale punten in een bepaalde SWI-uitdaging. Die samenwerking tussen specialisten is van grote meerwaarde om tot nieuwe oplossingen te komen en is één van de belangrijkste uitnodigende charmes van SWI. Het enthousiasme onder de deelnemers was daarbij zo groot dat er lang en intens gewerkt werd om in de korte tijd van enkele dagen al eerste tastbare resultaten te kunnen boeken. In een enkele

week van kennismaking met een probleem tot een beloftevolle aanzet voor een nieuwe oplossing, dat illustreert waar toegepaste wiskunde en enthousiaste samenwerking toe kunnen leiden.

De problemen tijdens SWI 2022 werden aangedragen door Zoro Feigl (robotsturing van zwevende vliegtuigjes), PostNL (efficiënter pakketvervoer), Synopsys (verbeterde computerchip-planning), Fontys (kwantificeren van het handwerk achter het aanmeten van ortheses) en You2Yourself (detectie van vroege signalen van ziekte in urinemonsters). Dit leverde een bonte mix van onderwerpen die waardige uitdagingen bleken te zijn voor een intensieve week van wiskundig onderzoek en conceptvorming.

Als organiserend team willen we iedereen bedanken die heeft bijgedragen aan het succes van SWI 2022: de deelnemers, de industriële partners en ook de sponsors. Ook deze editie heeft NWO een genereuze financiële bijdrage geleverd om SWI mogelijk te maken. Speciale vereisten vanwege de Coronapandemie werden op een soepele manier door de deelnemers opgepakt. Hoewel de persoonlijke contacten hierdoor minder aanwezig konden zijn dan in andere jaren, was concentratie op de essentie van de SWI-uitdagingen toch het belangrijkste 'bindmiddel' in de diverse teams. We hopen dan ook dat deze eerste kennismakingen met de problemen, de initiatiefnemers en de collega-wiskundigen tot verdere samenwerkingen en nieuwe resultaten zal leiden, ook ver na SWI2022. Corona heeft alleen de vorm van SWI2022 bepaald – niet het mooie gevoel te kunnen samenwerken met tal van mensen met één gezamenlijk doel – wiskunde in de praktijk te laten floreren.

Het organisatieteam van SWI 2022

Fleurianne Bertrand, Bernard Geurts, Jasper Goseling, Ruben Hoeksma, Katharina Proksch, Matthias Schlottbom, Felix Schwenninger, Marielle Slotboom, Matthias Walter, Jelmer Wolterink

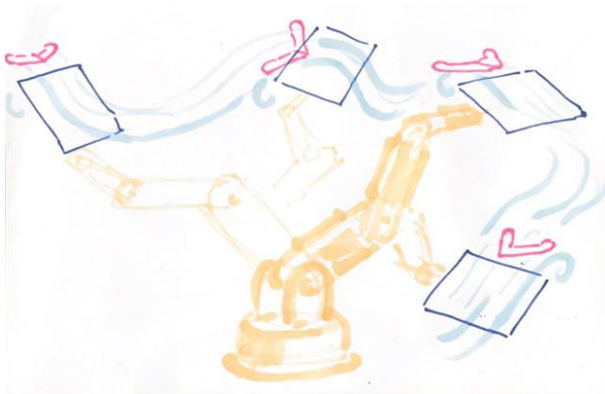
Inhoud

Voorwoord.....	3
Surfen op een golf van lucht	7
Postpakketten: de vloek van lokaliteit.....	15
Stadsontwerp op microschaal.....	23
SmartScan maakt gevoel van de meester zichtbaar	31
Wiskunde helpt ziektespoor in urine vinden	41

Surfen op een golf van lucht

Kunstenaar Zoro Feigl wil een robot leren spelen met papieren vliegtuigjes. Maar een robotarm zo programmeren dat die een dunne *glider* kan laten surfen op een luchtgolf blijkt nog flink lastig. Dankzij beeldherkenning en een modelsysteem komt Feigl's installatie een stap dichterbij.

Spooky action at a distance noemt hij het *Glider*-project op zijn website, met een knipoog naar Einstein's beroemde uitspraak over kwantummechanica. Kunstenaar Zoro Feigl wil een industriële robotarm leren om een kleine zweefvlieger te sturen - zonder aanraken, maar met een precieze luchtstroom voor een 'duwplaat'. Aan de deelnemers aan de Studiegroep Wiskunde met de Industrie de uitdaging om uit te vogelen hoe je een robot leert spelen met papieren vliegtuigjes.



Cartoon van het *Glider*-project. Bron: Zoro Feigl

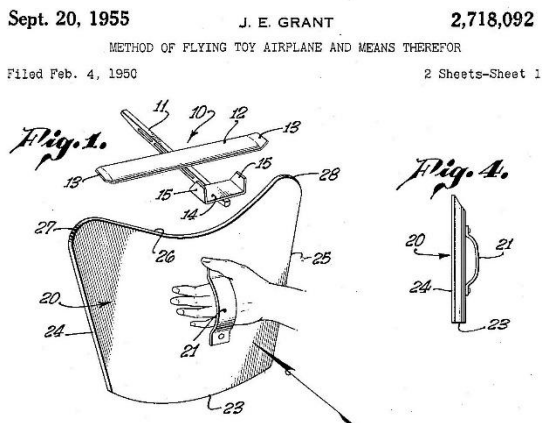
Feigl is als kunstenaar misschien een onverwachte gast tussen de bedrijven en onderzoeksprojecten waar de SWI meestal mee werkt, maar zijn vraagstuk is hier perfect thuis. Van een model voor de luchtstroming rond de duwplaat, tot beeldherkenning om het vliegtuigje te vinden op camerabeeld en een

controlealgoritme waarmee de robot het vliegtuigje zelfstandig kan sturen, alles aan *Glider* vraagt om wiskunde.

Jaren '50

Hoe kom je op zo'n idee? "Veel van mijn werk gaat over natuurlijke fenomenen uit hun context halen, op een sokkel zetten en uitvergroten", vertelt Feigl. "Vogels en vliegen vind ik fascinerend omdat lucht onzichtbaar is, maar toch kracht kan uitoefenen. Dat biedt een interessant podium om op te werken."

Feigl haalde de inspiratie voor zijn *Glider*-installatie uit 1955, toen zeilfanaat en uitvinder Joseph E. Grant een patent nam op een *Walkalong Glider*. Dat is een vederlicht vliegtuigje dat je vooruit kunt duwen en sturen met een houten duwplaat. Als je met Grant's plaat in je handen vooruit loopt, kun je met een beetje oefenen leren om een zweefvlieger te balanceren op de luchtstroom voor de duwplaat. In een filmpje laat Feigl zien hoe het werkt. Sluipend en rennend jaagt hij een flinterdun vliegtuigje door zijn atelier.



Illustratie uit het *Glider*-patent van Joseph E. Grant

"Als mens leer je dit balanceertrucje in nog geen uur", aldus de Amsterdamse kunstenaar. "Maar kunnen we het ook aan een robot leren?" Lastig is daarbij dat je als mens goed beschouwd niet weet wáár je op reageert, als je in een oogwenk besluit om je duwplaat naar links te bewegen zodat je vliegtuigje op tijd bijdraait naar rechts. Werd je getriggerd door de stand van de neus? De hoek van de vleugels? Of hoe snel het vliegtuigje weggleed uit een evenwichtspositie?

Feigl: "Ik heb een camera op de duwplaat gezet om de glider te filmen, maar het interpreteren van die beelden blijkt een hersenkraker. En zeker daarna besluiten hoe de robotarm moet bewegen om het vliegtuigje te sturen. Daarom zocht ik contact met allerlei onderzoekers, waaronder de SWI."

De kunstenaar zoekt zulke samenwerkingen vaker op: "Ik wil mijn fascinatie voor de schoonheid van de wereld delen. Je ontdekt zoveel speciaals als je maar goed kijkt. Mensen die zich enorm verdiepen in één aspect van de werkelijkheid zijn dan geweldige gidsen."

Feigl's visie blijkt te inspireren: acht wiskundigen storten zich gretig op de vraag waar je op moet letten om een glider onder controle te houden en hoe je die informatie aan een robotarm voert. Noodgedwongen virtueel, want door de corona-epidemie konden de deelnemers niet zelf in een grote hal experimenteren met papieren vliegtuigjes. Promovendus Lotte Weedage (Universiteit Twente) vertelt over hun aanpak.

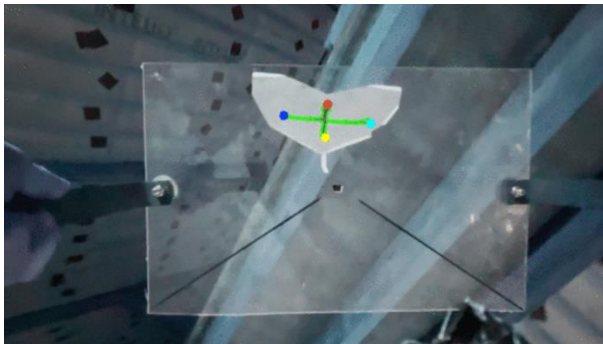
Filmpjes

Voor ze de details indoken, vroeg het team Feigl een middag lang het hemd van het lijf en brainstormden ze over wat ze in een week tijd voor elkaar zouden kunnen krijgen. Weedage, lachend: "Daar hoorde natuurlijk bij dat we gevoel moesten krijgen voor het soort gedrag dat we gingen onderzoeken. We hebben die filmpjes van Zoro wel duizend keer bekeken, ik heb nog nooit zoveel papieren vliegtuigjes gezien!"

Voor Feigl's robotarm ooit een vliegtuigje kan besturen, zal die eerst moeten weten waar en hoe het zweeft. Vervolgens vraagt aanpassing van de beweging om controletheorie, legt Weedage uit: "niet mijn eigen specialisme, maar als wiskundige heb je gelukkig een brede basis. Ik wilde juist eens over mijn grenzen heen kijken in dit project."

In een week tijd kon het team geen volledig controlealgoritme schrijven. Wel haalbaar was een combinatie van leren kijken en begrijpen. "We gingen in twee teams uiteen om meer vaart te kunnen maken", vertelt Weedage. Met acht mensen Zoomen schiet tenslotte niet op. "Ik dook met twee mede-promovendi meteen de praktijk van beeldherkenning in: kunnen we een algoritme leren om uit camerabeelden te voorspellen wanneer de glider van koers verandert? En waar moeten we dan precies op letten?"

Om te weten hoe dicht Glider's controlesysteem uiteindelijk op de bal moet zitten, dook een tweede team in de wiskunde van luchtstromingen. Bepalen hoe grillig de luchtstroom voor de duwplaat is, is namelijk waardevolle informatie voor de besturing. "Die aansturing zelf ontwerpen is nu nog een stap te ver", denkt Weedage: "ons doel was om te zorgen dat Zoro een stevige basis heeft waarop hij verder kan."

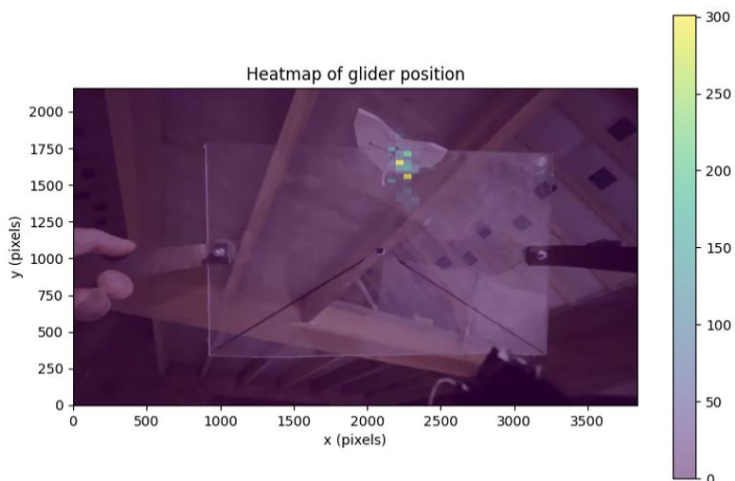


*Beeldherkenning om de stand van de Glider te bepalen.
Bron: Zoro Feigl / SWI*

Assenstelsel

Al snel ontdekt Team Beeldherkenning dat een papieren vliegtuigje volgen op camerabeeld nogal een puzzel is. Feigl heeft bovenop zijn duwplaat van doorzichtig plastic een cameraatje geplakt dat de glider in de gaten moet houden, maar een Python-programma dat Weedage's team van stal haalt, blijkt maar matig in staat om de glider te vinden op videobeelden. "Een aanpak met *deep learning* was veelbelovend, maar daar hadden we meer data voor nodig."

Nog lastiger blijkt het om uit de camerabeelden te voorspellen waar de glider naartoe zal vliegen. Weedage: "Daar moet je de stand van het vliegtuigje voor weten - waar wijst de neus heen, hoe staan de vleugels." Na een week in de papieren vliegtuig-industrie spreken de wiskundigen vloeiend vliegenierstaal voor zulke details: begrippen als *roll* (vleugelhoek), *pitch* (stijgen of dalen) en *yaw* (neus links of rechts) vliegen je om de oren.



Met beeldherkenning is de 'sweet spot' te vinden waar de Glider het liefst zweeft. Bron: SWI

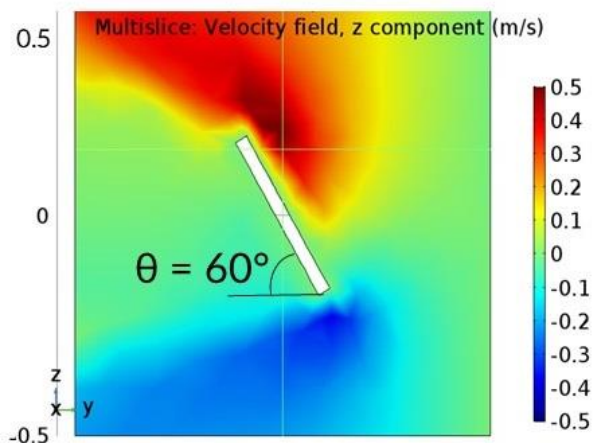
"Zoro heeft ons veel geholpen toen hij onderop zijn vliegtuigje een assenstelsel tekende en nieuwe filmpjes schoot", zegt Weedage. Door de uiteindes van die lijnen te zoeken, kreeg haar team veel beter grip op de zaak. "We konden nu de *yaw* van de glider achterhalen, dus of de neus naar links of naar rechts wijst. Daarmee blijkt prima te voorspellen of het vliegtuigje ook echt gaat draaien" Een eerste test nog maar: volgens Weedage zijn de data nog vrij ruizig, maar genoeg om op door te bouwen.

Luchtmodel

De beeldherkenningsgroep wist niet alleen te achterhalen waar de neus van hun glider heen wees, ze lieten ook zien dat het vliegtuigje liefst in een stabiele *sweet spot* boven het midden van de duwplaat hangt. Zo lang hij daar zit, gaat hij netjes vooruit. Dat blijkt ook uit de berekeningen van Team Luchtstroming.

"Ons doel was om te begrijpen en voorspellen met wat voor wind en krachten de glider te maken heeft", zegt Mark van den Bosch (Universiteit Leiden). "We hebben heel even overwogen om de Navier-Stokes-vergelijkingen uit de stromingsleer van stal te halen, maar die zijn ontzettend lastig om op te lossen. In dit geval geven ze maar weinig extra inzicht, dus hebben we een veel eenvoudiger model bedacht waar we snel mee aan de slag konden."

Team Stromingsleer begint zijn berekeningen met een ééndimensionaal vliegtuigje. Zo'n puntmassa zonder uitsteeksels wordt ook wel in papers van NASA gebruikt, maar blijkt weer te simpel om de *pitch*, *roll* en *yaw* van de glider door te rekenen. Dagelijks overleg met Team Beeldherkenning leidt ertoe dat het vliegtuigje verandert van één in twee puntmassa's: één per vleugel, wat genoeg informatie geeft om het draaien van de neus te modelleren.



Computermodel van de luchtstroming rond de duwplaat: hoe roder, hoe sneller. Bron: SWI

Wat de onderzoekers al dachten op basis van Feigl's filmpjes blijkt ook echt te kloppen: de links-rechts stand van de gliderneus is genoeg informatie om te zien of die gaat draaien. Omgekeerd is het al genoeg om de duwplaat naar links van het vliegtuig te bewegen als je een bocht naar rechts wil maken.

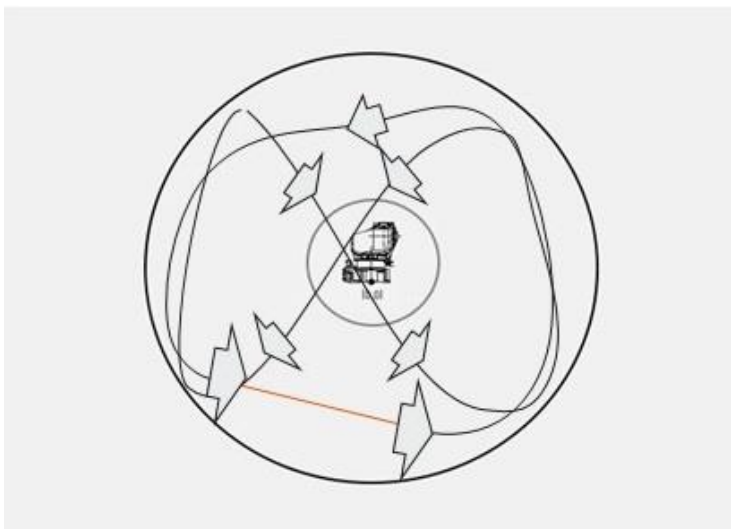
Weedage: "Uit de stromingsmodellen en uit de beeldherkenning bleek dat de glider stabiel zit in zijn sweet spot boven de duwplaat. Je kunt 'm dan best een paar seconden met rust laten. Alleen als je een bocht wil inzetten, duw je de glider bewust naar een instabiele positie, en daarna weer terug." Goed nieuws, want het betekent dat de robot niet paniekerig tientallen keren per seconde bij hoeft te sturen.

"Het hielp dat allebei de groepen zagen dat de links-rechts beweging van de neus cruciale informatie is, en dat je stuurt met de links-rechts beweging van de duwplaat", vat Weedage samen: "Dat gaf vertrouwen in onze aanpak."

Installatie

Feigl heeft aan het eind van de SWI-week geen compleet besturingssysteem in handen, maar is toch tevreden over de samenwerking. "Ik heb genoeg handvatten voor de volgende fase." Na de zomer wil de kunstenaar zijn installatie opbouwen bij kunstcentrum Tetem in Enschede. "Dan kunnen we gaan experimenteren en de boel echt inregelen. Ik hoop dan een groep techniekstudenten te vinden die me willen helpen als onderzoeksproject."

"Ik heb al zin om iedereen uit te nodigen als alles 'staat', de robotarm en het hele systeem dat camerabeeld omzet in instructies voor de robot. En dan terugkijken natuurlijk: wat hadden we met de wijsheid van nu anders gedaan, wat werkte wel en niet? Het is spannend om dat nog niet te weten, maar dit is geen puzzel die je in één keer oplost. Het is zoeken en proberen, dat maakt het interessant."



Mogelijke routes van Glider rond zijn robotarm. Bron: SWI

Postpakketten: de vloek van lokaliteit

PostNL verwerkt elke dag zo'n anderhalf miljoen pakketten in de Benelux. Hoe vervoer je die zo snel en efficiënt mogelijk tussen sorteercentra, overslagdepots en distributiecentra? SWI-wiskundigen ontdekten dat een perfecte planning praktisch niet haalbaar is. Door in de details van het pakket-aanbod te duiken bedachten ze hoe je zonder volledig overzicht toch slim pakjes kunt inroosteren.

De afgelopen vijftien jaar is de pakketbezorging bij PostNL enorm gegroeid, vertelt Jan de Munck. De natuurkundige werkt bij het bedrijf als data scientist en wil de logistiek tussen sorteer- en distributiecentra op een steviger leest schoeien.

Anderhalf miljoen pakketjes

"Dagelijks verwerken we in de Benelux zo'n anderhalf miljoen pakketjes. Die reizen 's nachts tussen onze vijfentwintig sorteer- en distributiecentra door heel Nederland, samen in grote rolcontainers die weer in vrachtwagens worden gepland."

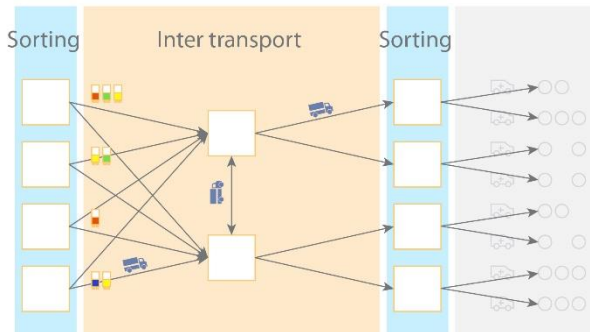


Pakketbezorger in PostNL sorteercentrum. Bron: PostNL

Soms reizen pakketjes direct, andere ritten gaan via de tien overslagdepots in het land.

Om beter grip te krijgen op de pakketlogistiek bij PostNL zocht De Munck voor de tweede keer contact met de SWI. Ook in 2020 konden de wiskundigen PostNL al waardevolle tips geven, destijds over het efficiënt verzamelen van pakketten bij klanten. Dat beviel zo goed, dat De Munck nu met SWI de veel ingewikkelder puzzel van het pakjestransport tussen sorteeren en distributiecentra wil kraken.

"Het probleem is hoe we alle transporten en sorteeractiviteiten zodanig inplannen dat we alle aangeboden pakketten met zo min mogelijk kosten (en CO₂-uitstoot) van verstuurder naar ontvanger krijgen", legt hij uit. Die transportplannen zijn razend ingewikkeld. Je moet niet alleen plannen welke ritten er wanneer vertrekken met welke pakketten aan boord, die planning moet ook nog eens tegen een stootje kunnen als er 's avonds ineens een berg extra pakjes van Goes naar Leeuwarden in de sortering blijkt te zitten.



Schema van Inter transport, de pakkettenstroom tussen sorteer- en distributiecentra van PostNL. Bron: PostNL

Minder en kortere ritten is het streven, want dat betekent minder kans op fouten, minder tijdsverlies en, niet onbelangrijk, kost minder energie. "De vraag is dus: zijn onze transportplan-

nen zo goed als we ze kunnen krijgen, en is er een wiskundige methode om dat te bepalen?"

Omdat geen dag dezelfde is bij de post, zoekt De Munck niet één in steen gebeiteld rittenschema, maar een wiskundig recept om elke dag weer een optimaal transportplan op te zetten dat tegen verrassingen kan. "En liefst een manier om bewijzen dat we een zo goed mogelijke dagplanning hebben."

Netwerkvraagstuk

Volgens de SWI-deelnemers is het vraagstuk van PostNL een klassiek netwerkprobleem van routes bekijken en zorgen dat er zo min mogelijk kilometers worden gemaakt - zo lang je maar weet wat het aanbod van pakjes is. Ze besluiten eerst te kijken of ze een maatwerk algoritme kunnen schrijven, dat op elk moment probeert te besluiten welk pakje waarnaartoe moet.

Dat blijkt lastig rond te krijgen. In hun eerste analyse keek het team alleen naar de netwerkverbindingen en hoeveel vervoer daarlangs reist, niet naar wanneer pakjes het netwerk in- of uitgingen. Zo kregen de onderzoekers weliswaar een rittenschema uit hun rekenmodel, maar de kwaliteit was teleurstellend.

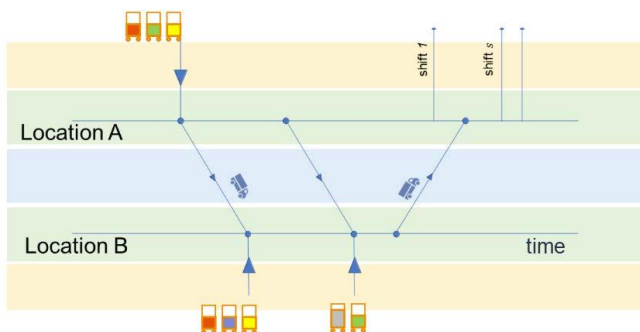


Sorteercentrum. Bron: PostNL

Deelnemer Christopher Hojny, universitair docent aan de Technische Universiteit Eindhoven: "Het leek alsof een kwart van de routes eigenlijk niet gebruikt werd, maar als we die weghaalden, gingen de prestaties onderuit." Pakjes vonden geen optimale route of deden er lang over om afgeleverd te worden, een teken dat dit rekenmodel geen ideaal antwoord oplevert. Hojny: "Het blijkt dat je lokaal niet het overzicht hebt om alle effecten van je keuzes te voorspellen - de vloek van lokaliteit, noemen we dat."

Sloophamer

Tijd voor een andere aanpak dus. Hojny: "Om dit probleem klein te krijgen hebben we een wiskundige sloophamer uit de kast gehaald: *mixed integer programming* of MIP." De SWI-ers bouwden een zo gedetailleerd mogelijk model van pakkettransport, gevangen in regels en randvoorwaarden. "Van de rolcontainers waar de pakjes in zitten tot de vrachtwagenritten over alle mogelijke routes in het netwerk, alles zat erin." Die wiskundige weerslag van de werkelijkheid voerden ze aan een gespecialiseerde *MIP solver*, een krachtig computerpakket dat optimale oplossingen uitrekt.



Transportschema. Bron: SWI

Keek het eerste rekenmodel van de SWI-ers vooral naar de afstanden van routes in het netwerk van PostNL, hun tweede aanvliegroute richtte zich juist op het fenomeen tijd.

"We hadden het gelukkige inzicht om onszelf een beperking op te leggen", vertelt deelnemer Ruben Hoeksma (Universiteit Twente) tijdens de eindpresentatie van SWI. In plaats van te rekenen met vrachtwagens die op elk moment van de dag kunnen vertrekken, beperkten de wiskundigen hun rekenmodel tot maar een paar vertrekmomenten per dag. Ze wisten al van elke locatie in het netwerk hoe lang het duurt om op een ander knooppunt te komen. Zet dat uit in een grafiek, en je weet wanneer een pakje uiterlijk moet vertrekken om een volgend tijdsblok te halen.

Op basis van de reistijden plant het rekenmodel wanneer een pakje wordt ingeladen. Dat gaat eerst in een ruwe schets met één vertrekmoment per uur en dan steeds fijnmaziger in blokken van 30 of 15 minuten. Het resultaat: een gedetailleerd en goed geoptimaliseerd rittenschema. Hojny: "En dat met een rekenmodel van maar een paar honderd regels computercode. De echte complexiteit zit hem in de dataset die je daarmee verwerkt. Anderhalf miljoen pakjes in 40.000 rolcontainers, dat zijn al snel miljoenen variabelen om door te rekenen."

Tevreden

Oprachtgever De Munck is zeer te spreken over de uitkomst van de SWI-week. "Hun raming van zo'n duizend transporturen per dag - het totaal voor alle vrachtwagenritten - komt al in de buurt van onze eigen planning. Dat toont voor mij aan dat hun aanpak op de juiste weg zit."

Het is nog lang geen perfect model, geeft wiskundige Hojny toe: daarvoor is een week te kort. Een vervolgstap is om het model te leren omgaan met onzekerheid, omdat er in de echte wereld elke dag pakjes met andere bestemmingen binnenkomen. Toch is hij tevreden over wat hij samen met zijn collega's heeft neergezet.

"Deze week was niet alleen enorm leuk om mee te maken, je leert zo ook weer hoe goed het is om samen te werken met mensen met een andere achtergrond." Een aanrader voor promovendi, denkt Hojny: "Je ontdekt hier de kracht van wiskunde om praktische problemen op lossen. Als je leert om op een abstracte manier te kijken naar de verborgen wiskunde in de wereld, kun je er bijna elk probleem mee modelleren."



Computermodel van routes en knooppunten in het PostNL distributienetwerk. Bron: SWI

Uitrollen

In de toekomst wil De Munck modellen zoals dat van SWI gebruiken om de PostNL-logistiek zoveel mogelijk te automatiseren. "Idealiter kunnen we ons transportplan dan wekelijks of maandelijks aanpassen op basis van de vraag." In BSKJ-tijd (de drukte rond *Black Friday*, Sinterklaas, Kerst en Oud & Nieuw) is het volume aan pakketjes bijvoorbeeld wel drie keer zo groot als in de rustige zomer. "Met dit soort modellen kunnen we ook doorrekenen hoe goed onze planning is, maar ook of

die anders moet als we bijvoorbeeld nieuwe sorteercentra openen."

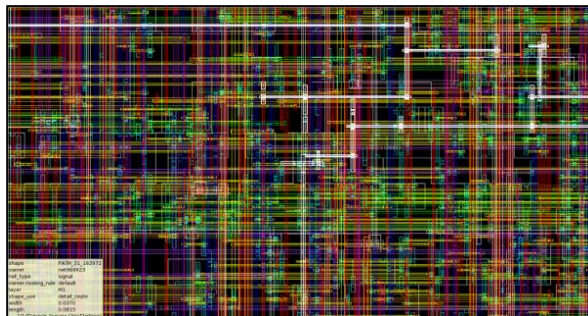
Dat uitrollen krijgt nog wel wat voeten in de aarde: het rekenmodel moet eerst verder worden uitgewerkt en weersbestendig worden gemaakt, bijvoorbeeld door beter om te leren gaan met variatie in de aanvoer van pakketjes. De Munck hoopt daarom dat zijn vraagstelling interessant genoeg is voor een promovendus of postdoc om zich professioneel in vast te bijten.

Of hij volgend jaar terugkomt met een nieuwe uitdaging? "Nou, graag! Aan alles merk je: hier zit abstract denktalent, mensen die snel kunnen beoordelen wat ze nog aan informatie nodig hebben om een vraagstuk te kraken. Je ziet dat wiskundigen een probleem ook zonder voorkennis kunnen uitpellen tot de kern. In een kleine week leveren ze een analyse, bouwen ze een model en laten ze daar een transportplan uit rollen. Dat is waanzinnig indrukwekkend."

Stadsontwerp op microschaal

De multinational Synopsys is een wereldspeler in het ontwerp van computerchips. Hun software berekent hoe miljoenen componenten samen zo handig mogelijk op een chip passen. Deelnemers aan de SWI gingen voor de Nederlandse tak van Synopsys op zoek naar een nieuwe manier om die puzzel te beter te leggen.

Om dit verhaal rond te krijgen, waren miljarden verkeersbewegingen nodig. Niet van mensen, maar van elektrische pulsen: beeldbellen, computersimulaties, tekstverwerking - al die klussen dirigeren eindeloze hoeveelheden informatie over computerchips. Zoom in op zo'n chip, en je ziet een netwerk van verbindingen en bestemmingen dat niet onderdoet voor een flinke metropool. Een SWI-opdracht over stadsontwerp op microschaal.



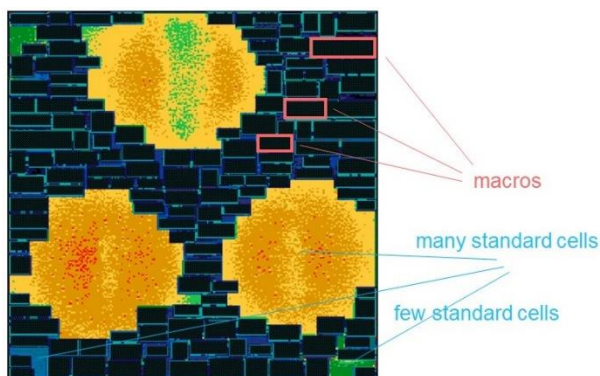
Ontwerp van een computerchip. Bron: Synopsys

Maatwerk

Rekenklussen op standaardprocessoren zoals in je laptop zijn maar het topje van de digitale ijsberg. Ook in je auto, televisie, Wifi-router en wasmachine wemelt het van de computerchips.

Die worden steeds meer op maat gemaakt, vertelt toegepast wiskundige Anna Silvanus van Synopsys.

Op een chip van een paar vierkante millimeter zitten al snel miljoenen clusters van transistoren die samen bijvoorbeeld logische EN- of OF-poorten vormen, en honderden tot duizenden grotere elementen (*macro's*) voor bijvoorbeeld geheugenopslag. Voor optimale prestaties moeten die onderdelen slim worden geplaatst zodat er korte lijntjes zitten tussen knooppunten op de chip.



Ontwerp voor een computerchip met grotere macro's (rechthoeken) en kleinere elementen. Bron: Synopsys

Schuifpuzzel

Chiponderdelen plaatsen is een puzzel met uiteenlopende regels. Een rekencel en een geheugenelement die vaak informatie uitwisselen moeten bijvoorbeeld zo dicht mogelijk bij elkaar staan, zodat de chip weinig tijd en energie kwijt is aan het heen-en-weer sturen van informatie. Zo zijn ook er regels voor de plaatsing van onderdelen, zodat die elkaar en de verbindingen ertussen niet in de weg zitten.

Juist dat plaatsingsprobleem is volgens Silvanus een taaie klus. Idealiter zou je die onderlinge afstanden tegelijkertijd met de andere randvoorwaarden moeten kunnen berekenen. In de

praktijk blijkt het moeilijk om in één keer volgens alle regels te optimaliseren.

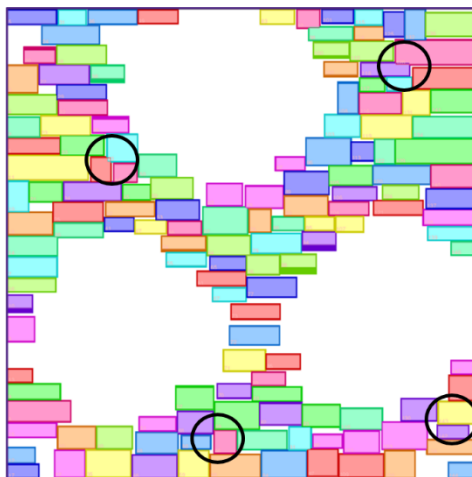
Silvanus: "Onze software maakt eerst een grove plaatsing die ongeveer klopt: onderdelen die veel samenwerken staan bij elkaar, maar sommige elementen kunnen elkaar nog overlappen." Twee onderdelen op dezelfde positie is op een echte chip natuurlijk niet mogelijk, dus gebruikt Synopsys een tweede algoritme dat alle componenten op kloppende posities zet. De uitdaging is daarbij om de oorspronkelijke plaatsing zo min mogelijk aan te tasten.

"Ons eigen algoritme is gebouwd door een collega die ondertussen ergens anders werkt", vertelt Silvanus. "Het werkt prima - meestal dan. Soms doet het erg lang over een configuratie, of geeft het matige oplossingen. We wilden het toch al uitbreiden, dus dacht ik: waarom vragen we de SWI niet of zij creatieve ideeën hebben?" Aan de SWI-deelnemers de uitdaging om het plaatsingsprobleem te kraken: een schuifpuzzel met miljoenen stukjes.

Standaardprobleem

Voor promovendus Fabio Buccoliero aan de VU was de opdracht van Synopsys even schakelen. "Mijn eigen specialisme is veel theoretischer, en tijdens je promotie heb je natuurlijk meer dan een week de tijd om een probleem te kraken. Juist daarom deed ik mee aan SWI - ik wilde weleens een heel andere uitdaging."

Samen met collega-deelnemers leverde Buccoliero in de SWI-week niet één, maar drie mogelijke oplossingen voor het plaatsingsprobleem van Synopsys. Zo vonden de onderzoekers niet alleen zelfstandig uit hoe het bedrijf het plaatsingsprobleem zelf oplost, maar bedachten ze ook compleet andere aanpakken voor hetzelfde probleem.



Ontwerp van een computerchip met overlappende elementen. Bron: Synopsys

"Feitelijk is dit een heel klassiek probleem", legt Buccoliero uit: "Je hebt allerlei variabelen - de plaats en afmetingen van alle macro's - en een serie randvoorwaardes waar die aan moeten voldoen." Niet over elkaar heen liggen bijvoorbeeld, maar ook uitgelijnd zijn op een net raster, of voldoende ruimte om de macro's heen laten voor verbindingen. De standaardaanpak voor zulke problemen is een krachtpatser uit het computeronderzoek: *Mixed Integer Programming (MIP)*.

"Het is een techniek die hier enorm voor de hand ligt", zegt Buccoliero. "Toch was het goed dat ze ons niet aan het begin al vertelden hoe ze dit probleem zelf aanpakken, dan kom je zo vast te zitten aan één specifieke insteek."

In de buurt

Voor MIP-problemen zijn softwarepakketten die oplossingen uitrekenen, als je het probleem maar goed weet te formuleren. Zo gezegd, zo gedaan, en de SWI-ers weten in een kleine week software op te leveren die vergelijkbare chipconfiguraties

uitreken als Synopsys. Om te zorgen dat het algoritme zich niet verslikt in de rekenklus van te plaatsen onderdelen, werkt de berekening van grofmazig naar steeds gedetailleerder.

Het rekenrecept van het SWI-team is nog wel trager dan het geoptimaliseerde algoritme van Synopsys zelf, maar dat is voor Anna Silvanus geen probleem: "Ons eigen MIP-pakket is op maat gebouwd voor ons probleem, natuurlijk is dat sneller." Zo rekent de software van Synopsys configuraties in een paar seconden door, waar de SWI-oplossing een uur nodig heeft. "Dat zit al erg in de buurt, dus ik kijk uit naar de details van hun aanpak om daarmee ons eigen algoritme te verbeteren!"

Hebberig

Terwijl Team MIP de chip-onderdelen aanpakte met het breekijzer van *Mixed Integer Programming*, keken hun collega-wiskundigen naar heel andere manieren om de macro's op hun plaats te krijgen.

"Grappig genoeg is de techniek waarmee ze het verste kwamen, ongeveer de manier die wij gebruiken voor onze voorlaatste configuratie", zegt Anna Silvanus. Dat is de rekenslag waarbij onderdelen wel in de buurt komen van partners waarmee ze veel samenwerken, maar ook deels over elkaar heen komen te liggen.

'Hebberig' ('Greedy' in het Engels), noemen de SWI-ers deze aanpak: hun software kiest willekeurig een van de grotere componenten, plaatst die op zijn originele positie op de chip, en gaat door naar de volgende op de lijst. Als een macro wil landen waar een ander onderdeel al ruimte heeft ingepikt, duwt de software de nieuwkomer iets opzij. Buccoliero: "Zo blijf je dicht bij de originele configuratie, en krijg je toch snel een kloppende oplossing - als er al een oplossing mogelijk is."

De hebberige aanpak blijkt niet altijd een werkende oplossing te leveren. Niet vreemd natuurlijk, want misschien is een van



Computerchip-ontwerp voor en na optimalisatieslag. In de rechterafbeelding zijn elementen verschoven van hun originele positie (begin zwarte lijn) naar een correcte plaatsing (eindpunt zwarte lijn in het midden van het element.) Bron: Synopsys

de onderdelen die als eerste landt, juist de macro die alle andere onderdelen in de weg zit. Nog tijdens de studieweek weten de SWI-ers hun hebbelijke algoritme verder te verbeteren, bijvoorbeeld door de volgorde van plaatsing door elkaar te husselen en door sets van al geplaatste onderdelen als een blok te laten bewegen.

AI is het hebbelijke algoritme voor Synopsys niet zo interessant om de finale plaatsing te berekenen, het bedrijf is zoals veel opdrachtgevers onder de indruk van de snelheid waarmee SWI-ers werken. Silvanus: "Na de eerste dag van brainstormen lagen er vooral veel vragen op tafel, maar de volgende ochtend hadden ze al drie manieren uitgedacht om ons probleem aan te vliegen. Fantastisch hoe mensen met zulke verschillende wiskundige achtergronden zo snel meters maken."

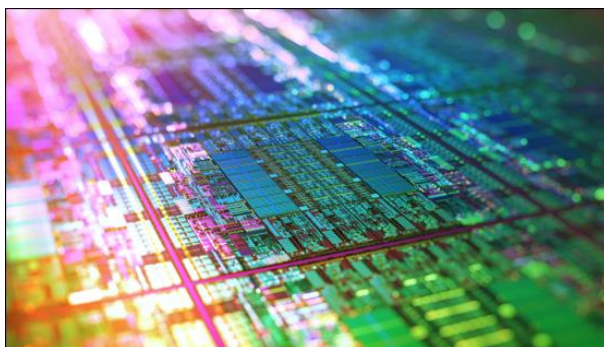
Buccoliero is het daarmee eens. Voor hem is de grootste winst van de SWI-week om een praktisch probleem te kraken met collega's uit andere takken van de wiskunde. "Heel interessant, en nuttig om zo ervaring op te doen met samenwerking met het bedrijfsleven." Die samenwerking leidt op de valreep tot wat Buccoliero een "vrij geniale aanpak" noemt: "ik mag dat zeggen, want ik heb het niet zelf bedacht!"

Schudden voor gebruik

"We kregen de ingeving dat de meeste onderdelen op de chip al best dicht bij hun optimale positie liggen", herinnert Buccoliero zich. "Dus wat als we ze nou een beetje heen en weer schudden, alsof je bijna passende puzzelstukjes op hun plek laat vallen?"

Wiskundig krijgt dat schudden vorm door macro's die uit positie liggen iets heen en weer te trillen met een *Brownse beweging*, waarbij een deeltje willekeurig stapjes naar links, rechts, naar voren of naar achteren neemt. "Gemiddeld bewegen macro's zo niet ver van hun startpositie, terwijl overlappende stukjes door zachtjes schudden wel los van elkaar komen."

Aan het eind van de SWI-week is die Brownse-beweging aanpak nog niet ver gevorderd, maar de eerste aanzet trekt de aandacht van Synopsys. De moeite waard om verder uit te werken, denkt het bedrijf. "We hebben van SWI drie heel verschillende aanpakken gekregen", zegt Silvanus. "Dat was nooit gebeurd als we de deelnemers al vanaf het begin op ons eigen algoritme hadden gezet. Juist voor zo'n *out-of-the-box* aanpak als de Brownse beweging heb je als bedrijf geen tijd. Heel waardevol dat SWI die voor ons naar voren heeft gebracht."



Computerchip. Bron: Synopsys

SmartScan maakt gevoel van de meester zichtbaar

Elk jaar worden er in Nederland gemiddeld 240.000 protheses en ortheses aangemeten - steunschoenen, kunstbenen en ga zo maar door. Dat aanmeten is nog ouderwets handwerk, met veel aanpassingen waarbij het gevoel van de expert belangrijk is. Fred Holtkamp van Fontys Hogeschool wil de fysieke intuïtie van behandelaars meetbaar maken met een smartglove. SWI hielp grip te krijgen op de datastroom uit dat apparaat.

Paramedisch onderzoeker Fred Holtkamp van Fontys Hogeschool wil het ambacht van het aanmeten van voetondersteuning op een stevige wetenschappelijke leest schoeien. Dat aanmeten gebeurt nu nog veel op het gevoel en op ervaring, maar harde getallen over het proces ontbreken. Dat maakt leren, formaliseren en verantwoorden van het vak lastig. Een slimme handschoen die meevoelt met de orthopeed moet daar verandering in brengen. "SWI heeft ons ontzettend geholpen om met visualisatie inzicht te krijgen in de data."

Ambachtelijk

"Een orthese aanmeten", vertelt Holtkamp - een orthese ondersteunt een lichaamsdeel, een prothese vervangt het - "is nog steeds grotendeels handwerk: een echt ambacht. En levensveranderend!" Verlies van mobiliteit in je lijf is catastrofaal, weet de onderzoeker. Met een op maat gemaakt persoonlijk hulpmiddel blijf je mobiel, kun je in je eigen levensonderhoud voorzien en deelnemen aan de maatschappij.

"Van hobbies beoefenen tot simpelweg boodschappen doen, denk je eens in wat een impact het heeft als dat allemaal wegvalt - op een cliënt zelf en op de mensen die die persoon on-

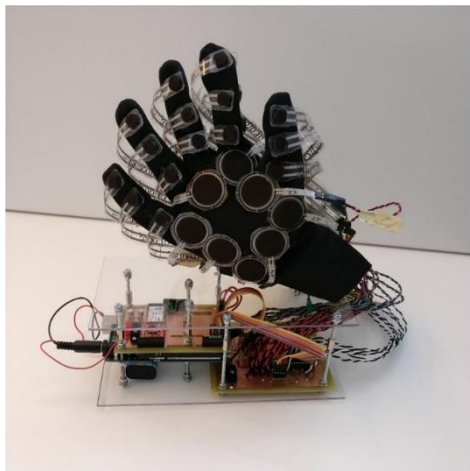
dersteunen. Ons doel is om mensen zo lang mogelijk zo mobiel mogelijk te houden, met zo min mogelijk klachten."



*Voetonderzoek met SmartScan-handschoen.
Bron: Fontys*

Het project SmartScan richt zich nu nog op mensen met klachten in de enkel en voet. Een belangrijke doelgroep die niet kleiner wordt, denkt Holtkamp. Zo zijn er bijvoorbeeld steeds meer mensen die door diabetes een grote kans hebben op zenuwaandoeningen. "Daardoor krijgen ze minder gevoel in de onderste ledematen." Dat betekent: niet voelen als je verkeerd stapt, een grotere kans op wondjes en lastig genezende zweren. "Als je er niet op tijd bij bent, kan dat zelfs leiden tot amputaties."

Met zo'n enorme invloed op de kwaliteit van leven is het verrassend dat orthopedie nog voor een groot deel draait op gevoel en persoonlijke ervaring. Na een eerste intake en onderzoek meet een orthopedisch technicus met de hand een orthese zoals een steunschoen aan. Dat moet perfect op maat: "een slecht zittende orthese verergert de klachten juist of wordt niet gebruikt."



*Smartglove uit het SmartScan-project.
Bron: Fontys*

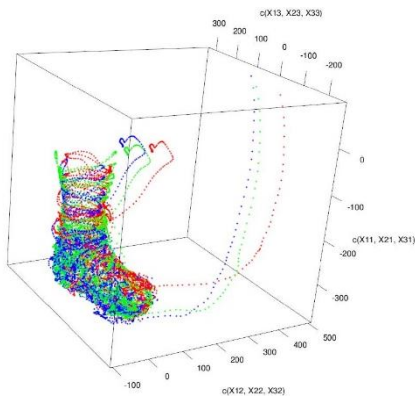
Een orthese maken begint met een mal van gips of ander materiaal. Een naar, nat en koud klusje aan een ledemaat dat toch al niet lekker voelt. Een orthopeed stelt bij het aanmeten van de gipsmal voortdurend de vorm bij met zijn handen. Om de stand van de voet aan te passen, om de orthese steviger te maken of om juist meer ruimte te geven. Holtkamp: "Als je het me eerlijk vraagt: we wéten niet waarom orthopeden tijdens het aanmeten van een steun schoen met hun handen doen wat ze doen. Vraag het drie experts, en alle drie hebben ze een antwoord dat deels overeenstemt."

Volgens Holtkamp zit een groot deel van zijn vakgebied nog in de vingers, niet in de hoofden. "De ingrepen met de handen zijn lastig onder woorden te brengen, laat staan dat we ze met metingen kunnen staven. Ook als we nieuwe mensen opleiden, vragen we ze om te kijken en na te doen."

SmartScan

Holtkamp en collega's willen met een tast- en positiegevoelige handschoen kwantificeren wat een orthopedisch technoloog nou precies met zijn handen doet tijdens een onderzoek of bij het aanmeten van een steunschoen. Zijn onderzoeksproject SmartScan is een samenwerking van Fontys en de TU Eindhoven, met financiële steun van regieorgaan voor praktijkgericht onderzoek SIA.

Holtkamp: "De smartglove die we ontwikkelen, helpt niet alleen om beter te begrijpen welke ingrepen nodig zijn. Als je zichtbaar kunt maken hoe hard of zacht je ergens moet duwen, wordt ook het opleiden van nieuwe collega's een stuk makkelijker." Die hoeven dan bijvoorbeeld niet meer op het oog hun docent na te doen, waarbij ze experimenteren tot een cliënt 'auw' zegt: op een scherm kunnen ze al zien of ze in de goede richting gaan.

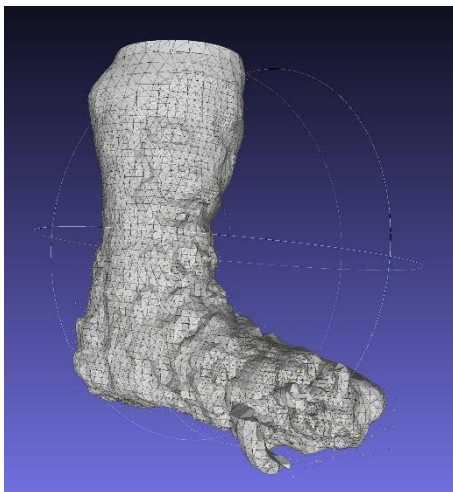


*Puntenwolk uit de smartglove.
Bron: SWI*

Uiteindelijk moet het SmartScan-systeem veel verder gaan dan de orthopedie. Holtkamp: "Van fysiotherapie tot het maken van levensechte virtual reality-systemen, elk ambacht waar je

op gevoel werkt met je handen heeft er wat aan om zichtbaar te maken wat er nou precies gebeurt."

Een eerste prototype van de smartglove is er al: een handschoen van de bouwmarkt, met commerciële positiedetectoren boven op de vingers - tastsensoren volgen later. De echte uitdaging blijkt om chocola te maken van de 50 positiemetingen per vinger per seconde die de handschoen uitspuugt. Daar zit bijvoorbeeld ruis in en meeton nauwkeurigheid, maar ook onwillekeurige handbewegingen of een beweging door de cliënt. Aan de SWI de uitdaging om bruikbaar beeld te destilleren uit de zee aan data.

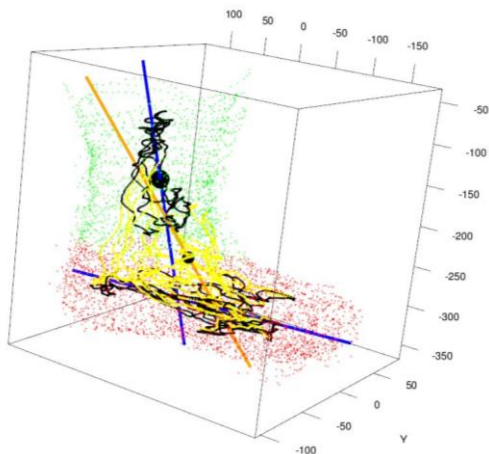


Eerste reconstructie van voet en onderbeen uit de smartglove-data. Bron: SWI

Raster

Aan het eind van de studieweek zijn de verwachtingen gespannen. Hebben de wiskundigen in een paar dagen vooruitgang geboekt in problemen waar opdrachtgevers soms al jaren mee lopen? Moderator van de groep wiskundigen Matthias Schlott-

bom kan Holtkamp al snel goed nieuws geven, want in drie teams hebben 'zijn' onderzoekers flinke slagen gemaakt.



Bepaling van de assen die het been en de voet van een cliënt lokaliseren. Bron: SWI.

"Bepalen waar de voet zit, was toch wel de grote uitdaging in deze opdracht", denkt Schlottbom. Als openingsact hebben de wiskundigen daarom een neurale netwerk getraind om snel de vorm van de enkel en voet te bepalen uit de massa meetgegevens. Geen sinecure, want die data bevatten ook allerlei onge-relateerde meetpunten, bijvoorbeeld als de orthopeed zijn hand even van de voet afhaalt.

Die loze metingen blijken makkelijk weg te filteren als er eenmaal een ruw idee is van waar de voet zit: meetposities die daar ver vanaf liggen, hoef je niet mee te nemen. "We hebben dat aangepakt door een ruwe vorm van de voet in het model te stoppen en die steeds verder te verfijnen met de metingen." Zo konden de wiskundigen snel twee assen bepalen die de stand van het been en de voet aangeven. "Het is echt gaaf dat dat zo goed lukt, en met een wiskundige techniek die je ook uit kunt leggen aan studenten."



*Verfijning van de voet-reconstructie door een neurale netwerk.
Bron: SWI*

De digitale zoektocht naar de voet begint met een vrij vormeloos raster dat uiteindelijk de vorm van de voet moet krijgen. Dat lukt door de aanname dat alle gemeten vingerposities buiten het oppervlak van die voet moeten liggen, of er tegenaan: door telkens een meetpunt toe te voegen en het raster in te deuken zodat het oppervlak alleen raakt aan de binnenste punten, blijft uiteindelijk een holte over in de vorm van de voet.

Net zoals de teams uit de vier andere bedrijfsopdrachten splitst ook de SmartScan-groep zich op in kleine teams van specialisten om deelproblemen aan te pakken. Naast het bepalen van de vorm van de voet werd zo het softwarepakket MeshLab ingezet om 3D-beeld op te bouwen uit een wolk meetpunten. Dat bleek nog wat voeten in de aarde te hebben.

"We moesten bijvoorbeeld corrigeren voor een systematische meetfout in de data", vertelt promovendus Michelle Sweering (CWI) tijdens de presentatie van resultaten aan het eind van de SWI-week. "De positiesensoren zitten namelijk niet in de vingertoppen, maar bovenop de vingers – de correctie scheelt al gauw een centimeter." Resultaat: een gedetailleerde kaart van de voet, zo snel berekend dat een beetje computer dat beeld live voor kan schotelen aan de behandelaar.

Drukgevoelig

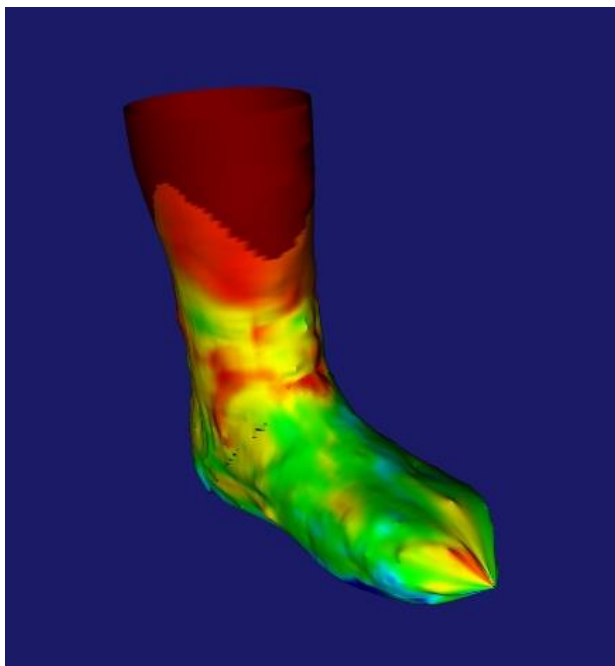
De huidige versie van de SmartScan-handschoen meet alleen de positie van vingers, maar volgens Holtkamp is dat nog maar het begin: uiteindelijk wil hij ook druksensoren zodat de smart glove ook registreert hoe hard een behandelaar duwt. Een set gesimuleerde meetgegevens blijkt al prima te passen op de 3D-modellen die de wiskundigen weten op te leveren.

Holtkamp is zwaar onder de indruk van het resultaat. "Het is zó knap dat ze in een paar dagen tijd al zulke gedetailleerde beelden konden maken van onze ruwe meetdata. En dat zonder een greintje vakkennis als orthopedisch technoloog."

De rekenmodellen van de SWI-deelnemers moeten nog verder worden uitgewerkt, maar zijn nu al waardevol. "We zien bijvoorbeeld hoeveel data je moet verwerken om beeld te maken van de handsensoren. Dat blijkt goed te doen."

Voor opdrachtgever Holtkamp was deelname aan SWI waardevol - en nodig. "Bij Fontys en bij onze partner TU/e hebben we een hoop slimme mensen, maar de analyses van deze specialisten zijn van een apart niveau." Zulke samenwerking is essentieel, denkt de paramedicus: "met alleen orthopedisch technologen, of alleen materiaalkundigen of wiskundigen kom je er niet, je móet multidisciplinair samenwerken. Experts van buiten doorbreken je eigen kokervisie en geven nieuwe vragen."

SWI heeft enorm geholpen om SmartScan dichterbij te brengen, denkt Holtkamp. "In een paar dagen hebben ze laten zien dat het idee waar we al jaren mee rondlopen, ook echt werkt. Nu kan ik naar collega's gaan en laten zien dat dit mooie idee ook praktisch haalbaar is." Bang dat hij orthopedisch experts met zijn vondst overbodig maakt, is de onderzoeker niet: "Die *smart glove* geeft extra informatie, maar hij zit om de hand van een expert - die blijft cruciaal."



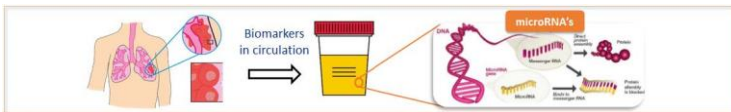
*Reconstructie van de enkel en voet op basis van positiegegevens van de smartglove. Op dit model zijn gesimuleerde data geplakt over de druk die de behandelaar uitoefent. In een vervolgfase van het onderzoek moet die data direct uit de smartglove komen.
Bron: SWI*

Wiskunde helpt ziektespoor in urine vinden

Word je ziek, dan verandert je stofwisseling - soms al ver voor je als patiënt de symptomen van bijvoorbeeld een ziekte voelt. Met regelmatige staaltjes urine wil het bedrijf You2Yourself ziektes eerder opsporen zodat ze beter te behandelen zijn. Om wijs te worden uit de honderden biomarkers in urine benaderen ze SWI.

Moderne piskijkers worden ze genoemd, de Twentse start-up You2Yourself. Daar is niks neerbuigends aan: middeleeuwse artsen hadden misschien geen MRI of bloedonderzoek, maar konden wel diagnoses stellen aan de hand van de geur, kleur en (gruwel!) smaak van urine. Ook You2Yourself wil urine gebruiken om ziektes op te sporen, door te zoeken naar specifieke moleculen (*biomarkers*) in de afvalstroom van ons lichaam.

Piskijken 2.0 moet vroege diagnoses mogelijk maken, zonder schijntje pijn. Eens in de paar weken of maanden een staaltje opsturen, en je weet op tijd of je langs de dokter moet. Kleine



In urine zijn signaalmoleculen te vinden uit cellen en organen door je hele lichaam. Bron: You2Yourself

kink in de kabel: het bedrijf weet nog niet welke van de duizenden biomarkers teken zijn van specifieke ziektes. Hoe haal je dat soort informatie uit een buisje ochtendplas?

Signaalstoffen

"In urine zitten wel duizenden verschillende biomarkers, signaalstoffen die je cellen gebruiken om informatie uit te wisselen", vertelt moleculair bioloog en mede-oprichter van You2Yourself Johan de Rooij. Door ziektes en infecties verandert je stofwisseling: gestresste organen produceren andere verhoudingen van die moleculen dan gezonde.

"Als je zo longkanker of hart- en vaatziekten in een vroeg stadium op kunt sporen, hebben patiënten betere kansen en hoeft je als arts veel minder agressief in te grijpen", denkt De Rooij. Geen kattenpis, want in de groep tussen 45 en 75 jaar krijgt zevenentwintig procent kanker en maar liefst zestig procent een vorm van hart- en vaatziekten.

Omdat signaalmoleculen uit je organen uiteindelijk in je bloed en via je nieren in je urine komen, is dat dé manier om zonder al te veel poespas je lichaam grof door te lichten. Verandert de verhouding van biomarkers, dan kan You2Yourself je adviseren om naar de dokter te gaan. Aan de deelnemers aan de Studiegroep Wiskunde met de Industrie de uitdaging om uit urinemetingen te bepalen of er inderdaad iets aan de hand is als de concentratie van een van de honderden mRNA's verandert. Spoiler: dat lukt nog maar matig. "Dit is een complex vraagstuk", beaamt De Rooij: "We hebben een langer onderzoek en meer data nodig."

Persoonlijk profiel

Op weg naar pijnloze gezondheidschecks via een urinestaaltje verzamelt You2Yourself de komende jaren in een grote bevolkingsstudie urinesamples van tienduizend proefpersonen in Oost-Nederland. Die deelnemers tussen de 45 en 75 jaar oud geven ook regelmatig door of ze gezondheidsklachten hebben. Door biomarker-profielen naast patiëntdossiers te leggen, denkt You2Yourself te leren hoe de verhoudingen van signaalmoleculen in urine samenhangen met ziektebeelden. Dat is nog niet zo makkelijk, want uit eerste onderzoek bleek de 'na-

tuurlijke' mix van die moleculen voor iedereen behoorlijk te verschillen.

De Rooij is ervan overtuigd dat onder al die natuurlijke variatie in de urine waardevolle informatie zit. Aan SWI de uitdaging om die te vinden: "We hebben betere analyses nodig om te weten hoe we persoonlijke profielen kunnen maken." Die moeten duidelijk maken binnen welke boven- en ondergrenzen van biomarker-concentraties iemand nog gezond is en wanneer er beginnende klachten zijn. Als dat lukt, heeft het bedrijf een persoonlijke gezondheidsmonitor in handen.



*Urinestaal uit de You2Yourself-studie Urimon.
Bron: You2Yourself*

Duurstudies

In een urinestaal zitten duizenden soorten signaalmoleculen, waarvan You2Yourself er drie- tot vijfhonderd analyseert. Test iemand om de paar weken, en je ziet veel natuurlijke variatie.

schillen, maar dat die ziekte altijd een unieke vingerafdruk achterlaat." Bijvoorbeeld dat er ineens meer (of minder) van bepaalde signaalmoleculen in de urine zitten.

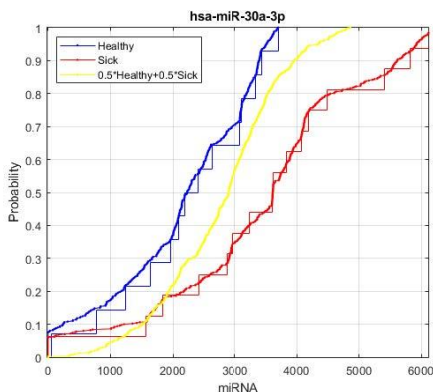
Om het biomarkerpatroon van kanker te vinden, grijpen de wiskundigen naar een techniek uit de genetica: stambomen. "Je kunt stambomen maken van verschillende organismen door te vergelijken hoeveel verschil er is tussen hun DNA-profielen", legt Nesenberend uit tijdens de eindpresentatie: "zo kun je achterhalen hoe dinosaurussorten of variaties van een coronavirus aan elkaar verwant zijn."

De stamboomtechniek werkt ook op de concentraties van signaalmoleculen uit urine, ontdekken de wiskundigen - maar niet perfect. "We konden bijvoorbeeld redelijk achterhalen of proefpersonen ziek of gezond waren", zegt Nesenberend. Een brug te ver was om met dezelfde techniek ook personen te herkennen: een persoonlijk plaspatroon, zodat You2Yourself kan zien wat de standaard biomarker-waardes voor een individu zijn, en wat de afwijkingen bij ziekte. "We probeerden verschillende indelingen, maar geen enkele aanpak leverde echt unieke profielen op."

Machine learning

In een eerste studie bleek al dat iedereen andere verhoudingen van signaalmoleculen in de urine heeft. "Je moet dus uitvinden welke variatie iemand van nature heeft, en wanneer je op moet gaan letten wanneer je biomarker-concentraties ziet veranderen", legt Nesenberend uit. Daarom leverde You2Yourself data over zeven gezonde mensen om de drie maanden urine afstonden, met meer dan 1900 verschillende concentraties per plasje. Waren daar persoonlijke patronen in te vinden?

"Dit soort vraagstukken zijn ideaal om aan te pakken met *machine learning*", denkt Nesenberend. Daarbij train je een com-



Model van mRNA-profiel van ziek en gezond persoon. Bron: SWI

puterprogramma door het bergen informatie te voeren en de bijbehorende conclusies aan te geven: gezond, in de gaten houden, ziek. Nieuwe metingen kan het systeem vervolgens zelf in die vakjes plaatsen.

Die aanpak blijkt voor de You2Yourself-data nog niet haalbaar. Nesenberend: "We hadden maar drie verschillende meetmomenten per deelnemer, met honderden biomarker-concentraties per persoon. Als twee van die concentraties twee keer stabiel zijn en de derde keer stijgen, kun je dan concluderen dat er een ziekte opkomt of dat die twee altijd tegelijk veranderen? Op zo weinig informatie kun je helaas geen voorspellingen baren."

Een teleurstelling die leidt tot creatieve ideeën, merkt opdrachtgever Johan de Rooij. "Als ik meer tijd had gehad, had ik een hele dataset gesimuleerd waar de onderzoekers hun tanden in hadden kunnen zetten, met elke week een meetmoment. Nu hebben ze die data zelf gesimuleerd!"

Kunstpersonen

Met computermodellen die rekening houden met de natuurlijke variatie tussen personen en langzame overgangen tussen gezonde en zieke biomarker-concentraties bouwden de SWI-ers een massa kunstpersonen, ieder met een iets andere stofwisseling. Die synthetische proefpersonen gaan natuurlijk uit van aannames en modellen. Nesenberend: "Vast niet perfect, maar het mooie is dat je die aannames in live studies kunt testen en dan de modellen verbeteren."

Synthetische proefpersonen zijn handig om toekomstige studies en analysetechnieken mee te testen, denkt ook De Rooij: "Van de kunstpersonen kunnen we leren hoe en hoe vaak we urine moeten verzamelen. Misschien blijkt bijvoorbeeld dat we niet eens in de drie maanden moeten meten, maar maandelijks of zelfs wekelijks. Heel belangrijk om te weten voor we de volgende studie inzetten." De biomedicus had geen kant-en-klare analyse verwacht voor zijn zoektocht naar urinepatronen. Toch is hij tevreden over de uitkomsten van de SWI-week.

De Rooij: "De wiskundigen hebben voor ons uitgewerkt hoe we onze analyses kunnen verbeteren, hoe we meer te weten kunnen komen over onze meetonzekerheden en hoe we toekomstige studies kunnen plannen." Waardevol, denkt de moleculair bioloog, want zo komt het moment dichterbij dat You2Yourself trefzeker eerste sporen van een ziekte kan vinden in urinestaaltjes. "Dat kan best nog vijf jaar duren. We zullen niet in één keer alle mogelijke ziektes op kunnen sporen. Maar vroege sporen van tumoren vinden zou al een fantastisch resultaat zijn."