

URODYNAMICA ?

URODYNAMICA !

Oplage 1000  
Omslagfoto Levien Willemse, Rotterdam  
Ontwerp Ontwerpwerk, Den Haag  
Drukwerk Demmenie Grafimedia, Leiderdorp

ISBN 90-77906-21-5

© Ron van Mastrigt, oratiereeks Erasmus MC  
6 juni 2006

Alle rechten voorbehouden. Niets uit deze uitgave mag worden verveelvoudigd zonder voorafgaande toestemming van de auteur.

Voorzover het maken van kopieën uit deze uitgave is toegestaan op grond van art. 16h t/m 16m Auteurswet 1912 j°. Besluit van 27 november 2002, Stb. 575, dient men de daarvoor wettelijk verschuldigde vergoeding te voldoen aan de Stichting Reprorecht te Hoofddorp (Postbus 3060, 2130 KB).

URODYNAMICA ?

URODYNAMICA !

REDE

In verkorte vorm uitgesproken bij  
de aanvaarding van het ambt van  
bijzonder hoogleraar in de Fysica van de Urinewegen  
aan het Erasmus MC, faculteit van de  
Erasmus Universiteit Rotterdam,  
op 6 juni 2006

door

RON VAN MASTRIGT



*Mijnheer de Rector Magnificus,  
Leden van het College van Bestuur van de Erasmus Universiteit,  
Mijnheer de Decaan,  
Leden van de Raad van Bestuur van het Erasmus MC,  
Leden van het Bestuur van de Vereniging Trustfonds Erasmus Universiteit,  
Dames en Heren,*

## **Inleiding**

**I**n een van de eerste voorstellingen van Neerlands Hoop in Bange Dagen begon Freek De Jonge een item met de opmerking: “De mensen vragen mij wel eens: “maken jullie wel eens iets mee?”” Hij vertelde dan verder dat zij nooit iets meemaakten, en gaf daar een voorbeeld van. Aan mij daarentegen wordt zelden of nooit gevraagd of ik wel eens iets meemaak. Wel wordt mij regelmatig gevraagd wat voor werk ik doe, waarop ik dan “wetenschappelijk onderzoek” antwoord. Daarop wordt meestal een nadere uitleg gevraagd, een enkele keer letterlijk in de vorm: “En wat doe je dan zo de hele dag?”. Nadat ik geprobeerd heb dat duidelijk, maar toch kort uit te leggen, want een zap-moment is altijd nabij, volgt soms nog een vraag, ingegeven door mijn vermelding dat ik dit al 34 jaar doe, namelijk: “En hoe kun je daar dan zolang mee bezig zijn?” In deze rede zal ik proberen aan de hand van een aantal voorbeelden die twee vragen te beantwoorden. Als dat lijkt op een verantwoording, dan ligt dat in de lijn van het motto van mijn proefschrift uit 1977, dat luidde: “dit proefschrift is opgedragen aan het Nederlandse Volk, dat ervoor betaalde”<sup>1</sup>. Zo’n verantwoording hoeft gelukkig niet saai te zijn: we zullen in vogelvlucht zien hoe een fysicus het urinewegensysteem beschouwt, en voorbeelden van fysische onderzoek aan de urinewegen, en we zullen ook wat uitstapjes maken om in korte intermezzi aspecten van het wetenschappelijk onderzoekbedrijf te bekijken die bijdragen aan het beantwoorden van de gestelde vragen.

## Een fysische blik op het urinewegensysteem

Zoals de meesten van u weten, heb ik technische natuurkunde gestudeerd in Delft. Ik ben daar in 1972 afgestudeerd, en toen aangesteld bij de afdeling Urologie van de toenmalige Medische Faculteit Rotterdam, thans deel uitmakend van het Erasmus MC. Ik ben hier gepromoveerd in 1977, en heb in die tussentijd geleerd, een proces dat nog steeds niet voltooid is, dat fysici en medici in geheel verschillende werelden leven. Dat maakt een samenwerking tussen die twee soorten niet altijd gemakkelijk, maar wel uitdagend, spannend en kansrijk. Door de versmelting van die twee werelden kunnen geheel nieuwe perspectieven worden geopend. In de medische wereld zien wij dagelijks om ons heen dat de fysica in het verleden grote bijdragen heeft geleverd aan de geneeskunde, denk alleen maar aan alle op fysische beginselen gebaseerde apparatuur die we aantreffen in het ziekenhuis. Er is geen reden om aan te nemen dat aan die bijdragen nu een einde zou moeten komen. Voor zover een wetenschap al ooit “af” kan zijn, daarover later meer, is dat voor de fysica in de geneeskunde naar mijn mening nog zeker niet het geval. Fysica van de urinewegen, het vakgebied waarvoor ik ben aangesteld, vormt daarop geen uitzondering.

Deze oratie is in oorsprong een openbare les, en daarom in eerste instantie gericht op toehoorders die noch fysici, noch medici zijn. Voor hen is het nuttig te beginnen met een korte beschrijving van de urinewegen. Voor de aanwezige fysici is dat ook leuk, want zij kennen dat systeem niet, en voor de medici is het in het kader van de momenteel sterk gestimuleerde samenwerking met fysici allicht verhelderend te zien hoe anders een fysicus tegen een voor hen vertrouwd systeem aan kijkt.

Figuur 1 toont een eenvoudige schets van het urinewegensysteem. Urine wordt geproduceerd in de nieren en stroomt door de ureters naar de urineblaas, waarin het een tijdje wordt opgezameld om dan, bij voorkeur bij een sociaal passende gelegenheid, via de urethra uitgeplast te worden. De drijvende kracht achter de filterfunctie van de nieren is voornamelijk het drukverschil tussen het slagaderlijke bloed en de druk in het nierbekken, waarin de urine in eerste instantie terecht komt. Die druk moet daar dan ook zo laag mogelijk zijn. Toch moet de urine vanuit het nierbekken naar de urineblaas stromen, zelfs als een mens niet keurig rechtop staat, maar bijvoorbeeld ligt, zoals hij ongeveer een derde deel van zijn leven doet. Sterker nog, de druk in de urineblaas, waar de urine naar toe moet stromen, is lang niet altijd laag. De ureter heeft daarom een pompfunctie. Door middel van peristaltische bewegingen, net zoals de darm dat doet, worden kleine pakketjes urine voortgeknepen, zoals een pingpongbal door een kous kan worden geduwd. De door de ureter reizende pakketjes urine kunnen van buitenaf duidelijk worden gezien als de buik wordt geopend en de darmen opzij worden gelegd. Sterker nog, een zorgvuldig uitgeteilde ureter kan door elektrische prikkeling in een plastic bakje dit gedrag nog steeds tonen. Op deze pompfunctie van de ureter kom ik later nog terug, tijdens een kort intermezzo.

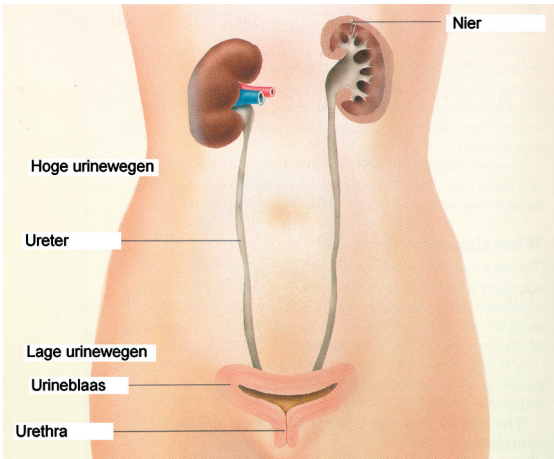


Fig 1. Overzicht van de urinewegen

In de urineblaas is de druk in de opslagfase, als de urine wordt opgezameld, laag, hoewel de wand van de blaas tijdens de opslag van urine heel sterk uitrekt en daarbij wel 3 tot 4 keer zo lang kan worden. De blaas is dus niet een gedeeltelijk lege holte, die langzaam volloopt, maar een rekbaar reservoir, dat normaal altijd geheel gevuld is met vloeistof, of, net na het plassen, een inwendig volume van (bijna) nul heeft. Dat de druk in de blaas zo laag blijft, ondanks al dat rekken, werd vroeger toen ik pas met dit werk begon, nog wel eens toegeschreven aan een actief regelmechanisme. Zo'n mechanisme is echter helemaal niet nodig, een rubber ballon vertoont hetzelfde gedrag, eigenlijk in nog sterkere mate. Het laag blijven van de druk in een bolvormig reservoir dat sterk wordt opgerekt is een gevolg van de kromming van de wand. Dit is (voor fysici) eenvoudig te berekenen, maar intuïtief moeilijk te begrijpen, het vormt daarom een telkens terugkerend onderwerp in wetenschappelijke vragenrubrieken in kranten en tijdschriften. De lage druk in de blaas tijdens de opslag van urine zorgt er onder andere voor dat de urine onder normale omstandigheden niet op ongewenste tijdstippen weglekt door de urethra, en maakt het voor de ureter makkelijker de urine de blaas in te pompen.

In de wand van de urineblaas bevinden zich gespecialiseerde cellen, sensors volgens fysici, die via zenuwen informatie aan de hersenen doorgeven over de rektoestand van de wand. Figuur 2<sup>13</sup> is een afbeelding uit het proefschrift van Joost le Feber waarin hij samen met Els van Asselt metingen beschrijft van zenuwactiviteit in een rat terwijl met een pompje de blaas werd gevuld. Duidelijk is te zien dat met toenemende blaasdruk de zenuwactiviteit sterk toeneemt. Hierdoor ontstaat een gevoel van aandrang.

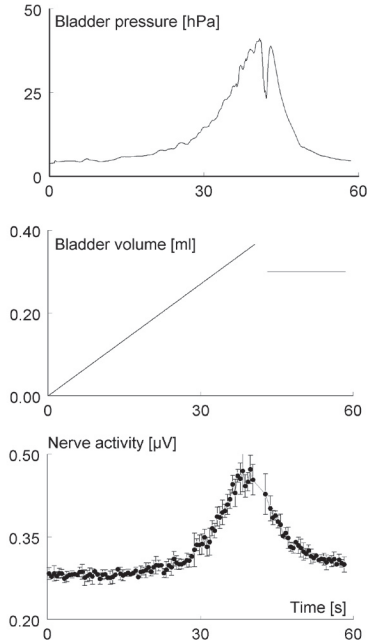
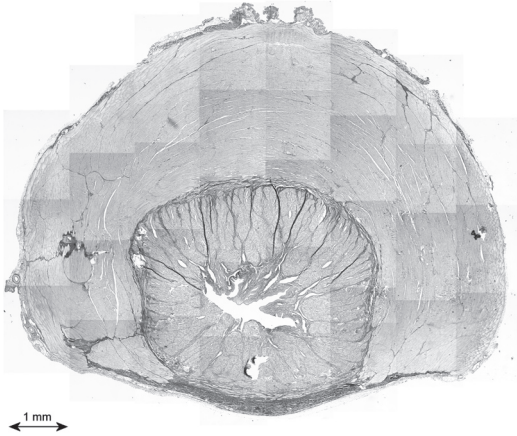


Fig 2. Met toenemende blaasdruk neemt de activiteit van de blaasenuwen toe.

Het plassen kan echter nog uitgesteld worden. De urethra of plasbuis is een buis met een wand die spierweefsel bevat, en ook nog een aparte sluitspier. Door de spanning in die spieren wordt de urethra dicht gehouden, en lekt normaal gesproken geen urine naar buiten. Eigenlijk is de benaming “buis” voor de urethra nogal verwarrend. Figuur 3. uit het toekomstige proefschrift van Tim Idzenga<sup>4</sup> toont een dwarsdoorsnede van een varkensurethra. Te zien is dat de urethra bijna een massieve cilinder van weefsel is, met daarin een stervormige spleet. Net als bij de urineblaas is dus het inwendige volume van de urethra, als er niet geplast wordt, bijna nul. Dat draagt ertoe bij dat urine niet gemakkelijk naar buiten lekt.

Als uiteindelijk besloten wordt te plassen, of als ophouden niet meer mogelijk is, trekken spiercellen in de wand van de urineblaas samen. Daardoor stijgt de druk in de blaas sterk. Ongeveer tegelijkertijd ontspannen de spiercellen in de urethra zich, en doordat de druk in de blaas nu zo hoog is, wordt de stervormige spleet in de urethra opgedrukt door de urine, die zich een weg naar buiten baant. Het is dus niet zo dat de





---

Fig 3. Dwarsdoorsnede van de varkensurethra.

urineblaas een passieve ballon vormt, die opgepompt wordt met urine en dan vanzelf leeg stroomt, de blaas is daarentegen ook al (net als de ureter) een actieve pomp. De blaaspomp is echter geen peristaltische pomp zoals de ureter, maar lijkt meer op het hart, alleen dan met een veel lagere slagfrequentie. Een verder verschil met het hart is dat de blaas normaal helemaal leeggeplast wordt, terwijl het hart bij elke slag alleen maar gedeeltelijk gelegegd wordt. De urineblaas kan echter met recht het hart van de urinewegen genoemd worden. Een hart met voor een fysicus heel bijzondere specificaties: Het is een reservoir met een actieve wand, een reservoir dat in lege toestand een verwaarloosbaar inwendig volume heeft, gevuld kan worden met een aanzienlijk volume aan vloeistof, terwijl de inwendige druk heel laag blijft, en dat zich door actief samentrekken van de wand dan weer kan legen tot het inwendig volume weer verwaarloosbaar klein is. Nog één onderdeel van het urinewegensysteem is niet belicht: de ureters zijn op zodanige wijze aan de blaas “bevestigd” dat die verbinding werkt als een klep. Daardoor kan tijdens het samentrekken van de blaas de urine niet terugstromen de ureter in. De klepwerking is gerealiseerd doordat de ureters schuin door de blaaswand naar binnen gevoerd worden. Door samentrekking van de wand worden ze dan dichtgedrukt.

Het urinewegensysteem is dus voor een fysicus een systeem bestaande uit een dubbel uitgevoerd filter, 2 peristaltische pompen, een gecombineerd flexibel reservoir met ingebouwde pomp, een afsluiter en terugslagkleppen en dit alles met de meest verbazingwekkende werkingsprincipes en constructiemethoden. Als klap op de vuurpijl wordt dit systeem bestuurd door een heel erg ingewikkeld zelflerend controlesysteem,

dat zich ook nog eens bewust is, wat dat dan ook zijn mag, van zijn eigen functioneren. In het licht van de enige tijd geleden opgelaaide discussie daarover<sup>5</sup> kunnen we ons afvragen of dit nu “Intelligent Design” of een “Stupid Construction” kan worden genoemd. Merkwaardigerwijs lijkt ook de 2<sup>e</sup> term de doelbewustheid te impliceren, die door de aanhangers van de term bestreden wordt. Het urinewegensysteem is in ieder geval voor een technisch fysicus een “Intriguing Construction”, hoe het dan ook tot stand is gekomen.

## **Intermezzo 1.**

### **De diepte van onze kennis**

Op dit punt wil ik, in een kort intermezzo, een kleine bijdrage leveren aan beantwoording van de vraag “hoe kun je daar zo lang over doen”, door even stil te staan bij de diepte van wetenschappelijke kennis. Met diepte bedoel ik het volgende: eerder sprak ik over de peristaltiek van de ureter, die pakketjes urine voortstuwt door steeds net na het passeren van zo’n pakketje samen te trekken. We hebben daar in ons onderzoek niet alleen naar gekeken, maar het ook gemeten. Door kleine elektroden aan te brengen op vier verschillende plaatsen in een varkensureter in een plastic bakje, kan het samentrekken van de spiercellen waargenomen worden in de vorm van elektrische pulsen, die op verschillende tijdstippen op die 4 plaatsen voorbijkomen, zie Figuur 4. Eenieder die belangstellend naar dat proces kijkt, zou op de vraag kunnen komen “Hoe weten de spiercellen op een bepaalde plek in de ureter nu wanneer ze moeten samentrekken ?” Dat is niet bekend. In de darm, die een vergelijkbaar voortstuwingsmechanisme heeft, is daarvoor een speciaal zenuwsysteem aangelegd; zo’n systeem is in de ureter niet herkenbaar. Het is waarschijnlijk niet zo moeilijk om uit te zoeken hoe dit mechanisme in de ureter werkt, het is echter niet gedaan. Niet door ons, en naar mijn beste weten ook niet door anderen. Door ons is het niet gedaan omdat de belangstelling voor de twee artikelen die wij over de peristaltiek van de ureter hebben gepubliceerd, in 1984<sup>6</sup> en 1986<sup>7</sup>, beperkt was, en wijzelf ook niet direct inzagen wat het belang van verder onderzoek naar die peristaltiek zou zijn. Wel belangrijk is op te merken, dat onze kennis over de werking van de ureter dus zo beperkt is, dat eenieder die er met belangstelling naar kijkt, een vraag zou kunnen stellen die onderzoekbaar is maar waarop het antwoord nog niet bekend is. Onze kennis van de ureter is wat dit betreft dus erg ondiep. Voor zover ik weet bestaat er geen maat voor de diepte van wetenschappelijke kennis. Overigens weet de onderzoeker die opmerkingen maakt voorafgegaan door “Voor zover ik weet..”, zich daarbij tegenwoordig gesteund door Google, zodat “Voor zover Google en ik weten ...” misschien beter zou zijn. Ik zou graag als eerste aanzet tot een semikwantitatieve maat voor de diepte van onze kennis willen voorstellen: het aantal seriële vragen dat een leek kan stellen over een bepaald onderwerp, en waarvoor een wetenschappelijk verantwoord antwoord bestaat. Daarbij bedoel ik met seriële vragen, vragen die voortborduren op een eerder antwoord. In het geval van de peristaltiek van de ureter is de diepte van onze kennis volgens deze maat

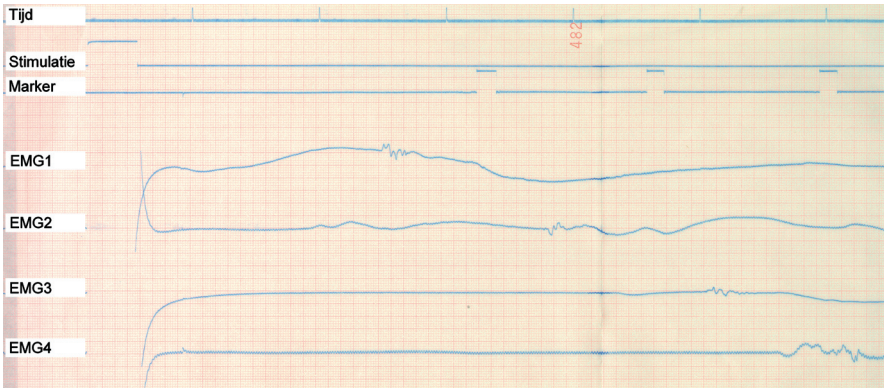


Fig 4. Peristaltiek van de ureter. Op vier plaatsen (EMG1 ... EMG4) in de ureter is een elektrisch signaal gemeten. Te zien is dat het passeren van een pakketje urine dat door de ureter voortgestuwd wordt, op die vier plaatsen op verschillende tijdstippen een uitslag veroorzaakt.

dus 1 vraag. Dat is gelukkig niet altijd het geval. Bijvoorbeeld op de vraag “Hoe trekken de spiercellen in de ureter samen?” is een eerste antwoord dat zich in de spiercellen lange moleculen bevinden, actine en myosine, waartussen zich verbindingen vormen, crossbridges, die een soort knikbeweging maken, waardoor die moleculen langs elkaar heen schuiven. Naar aanleiding van dit antwoord kunnen verscheidene diepere vragen gesteld worden, waarop een wetenschappelijk verantwoord antwoord mogelijk is, zodat de diepte van onze kennis over het samentrekken van spiercellen in ieder geval groter dan 1 is. Maar ook bij die verdere vragen bereiken we spoedig de grens van het bekende, de diepte van onze kennis op dit terrein schat ik op 2 tot 3 vragen. Een eerste antwoord op de vraag hoe je zo lang met wetenschappelijk onderzoek op het gebied van de urinewegen bezig kunt zijn is daarom dat er weliswaar (al) veel kennis is op dit gebied, maar dat die erg ondiep is. Mijn beeld daarbij is dat wij beschikken over een immense oceaan van kennis, die echter slechts enkele centimeters diep is. Misschien nog mooier is het beeld dat Robbert Dijkgraaf<sup>8</sup> schetst: “een eiland van kennis, gelegen in een oceaan van onwetendheid, omgeven door een strand dat vol ligt met interessante vragen. Naarmate de wetenschap voortschrijdt, groeit het eiland en daarmee ook het strand”. Zodat naarmate wij meer weten, er meer vragen ontstaan en niet minder.

## Urodynamica.

Terug naar de functie van het urinewegensysteem. Urodynamica is een begrip dat eind jaren zestig is ingevoerd voor een aantal functieonderzoeken gebaseerd op meting van druk en stroming in de urinewegen. In het eerstejaars onderwijs voor de studenten geneeskunde doceren wij urodynamica met een computergebaseerde zelfstudiemodule die is ontwikkeld in samenwerking met het opleidingsinstituut alhier<sup>9</sup>. Figuur 5 toont het openingsscherm van die module. Er zijn vier casus, waarop urodynamische



Fig. 5. Openingscherm van de zelfstudie CD urodynamica

onderzoekstechnieken kunnen worden toegepast: passende curven gemeten aan echte patiënten worden dan getoond, en de student moet met een minimum aan toegepaste onderzoeken de juiste diagnose stellen. De tien meest toegepaste technieken worden uitgelegd in de theoriesectie, waarvan Figuur 6 de index toont. Er wordt ook een elfde onderzoekstechniek beschreven, de condoomdrukmeting. Dit is een nieuwe door ons ontwikkelde niet invasieve urodynamische onderzoeksmethode die hopelijk mettertijd sommige invasieve methoden kan vervangen, en ook zeer welkome mogelijkheden geeft voor niet invasief bevolkingsonderzoek. Ontwikkeling en toepassing van niet invasieve urodynamische onderzoeksmethoden vormt sinds 1995 in toenemende mate een zwaartepunt van de onderzoekssector Furore (Fysica van de urinewegen) van de afdeling Urologie van het Erasmus MC, en we zullen enkele voorbeelden van de ontwikkeling en toepassing van deze methoden bespreken.

**URODYNAMICA**

## Onderzoeksmethoden

De volgende urodynamische onderzoeksmethoden worden hier toegelicht:

1	Flowmetrie	6	Videocystometrie
2	Padtest of luiertest, 24-uurs	7	Statisch urethra drukprofiel
3	Padtest of luiertest, 1-uurs	8	Dynamisch urethra drukprofiel
4	Mictiedagboek	9	Valsalva lekdruk
5	Cystometrie	10	Hoest lekdruk
		11	Condoomdrukmeting

Bij de beschrijving van de diverse onderzoeksmethoden zal worden uitgegaan van de definities van de standaardisatie commissie van de [International Continence Society](#), een internationaal gezaghebbende vereniging op het gebied van klinisch en wetenschappelijk urodynamisch onderzoek.

Pagina 2 van 2

TERUG < MENU

Fig. 6. Scherm met de onderzoeksmethoden op de CD urodynamica

## Van een invasieve diagnose van prostaatobstructie .....

**H**et eerste voorbeeld betreft ontwikkeling van een methode voor niet invasieve diagnose van prostaatobstructie. We zullen eerst de bestaande methode kort

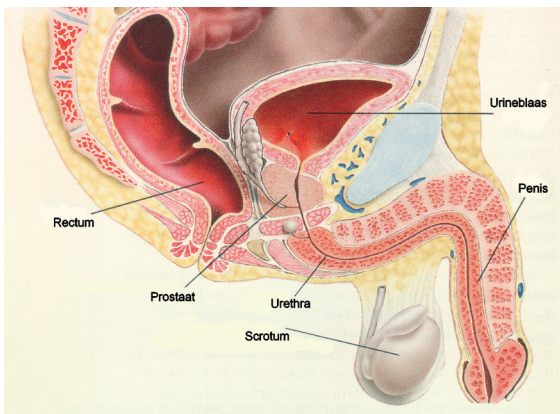


Fig. 7. Dwarsdoorsnede van het onderlichaam van een man.

samenvatten. Figuur 7 toont een dwarsdoorsnede van blaas en urethra van een man. Met toenemende leeftijd wordt de prostaat vaak groter, meestal tengevolge van een goedaardig proces. Teruggrijpend op de inleiding kan ik overigens nog opmerken dat mij ook regelmatig wordt gevraagd of Prostavit® daartegen helpt, waarop ik als rechtgeaard wetenschapper altijd “nee” antwoord. Omdat de urethra door de prostaat loopt, kan deze enigszins dichtgeknepen worden door prostaatvergroting, waardoor het plassen moeilijker wordt. Als de klachten of mogelijke complicaties te ernstig worden, kan een deel van de prostaat operatief worden weggenomen. Ik ben er een voorstander van dat, voordat wordt overgegaan tot operatie, eerst wordt vastgesteld of de klachten echt wel veroorzaakt worden door een verhoogde weerstand of obstructie van de urethra door de prostaat. Slecht plassen kan namelijk ook veroorzaakt worden door slecht samentrekken van de urineblaas, en daartegen helpt wegnemen van prostaatweefsel niet. De mate van obstructie van de urethra kan worden vastgesteld door tijdens het urodynamische functieonderzoek, dat cystometrie wordt genoemd, het drukverval over de urethra te meten. Daartoe worden een of meerdere catheters

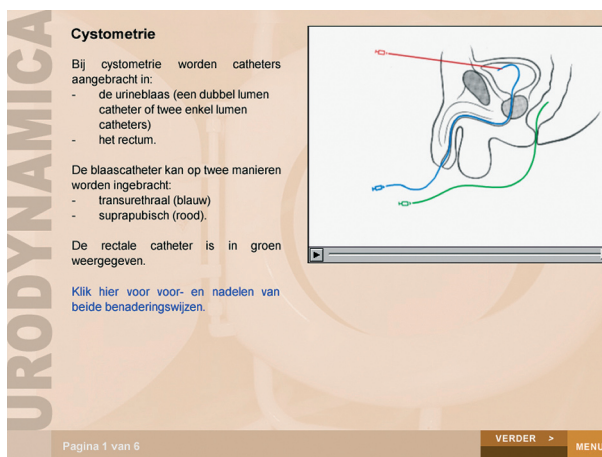


Fig. 8. Catheters in de blaas

in de blaas gebracht, hetzij via de urethra, hetzij via de buikwand, zie Figuur 8. Via een catheter wordt de blaas gevuld met vloeistof, en als de patiënt voldoende aandrang voelt mag hij plassen in een urinestroommeter, terwijl via de catheter de druk in de blaas wordt gemeten. De uitdraai van het onderzoek in Figuur 9 toont naast andere informatie hoe de druk in de urineblaas weergegeven in het kanaal Pdet toeneemt en

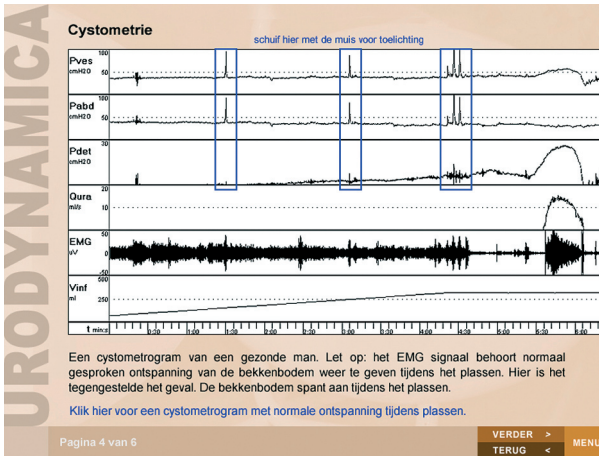


Fig. 9. Uitdraai van een cystometrie onderzoek.

hoe de urinestroom weergegeven in het kanaal Qura op gang komt, een maximum bereikt en dan weer afneemt omdat de blaas leegraakt. Eenvoudig invoelbaar is dat patiënten die een geringe urinestroom hebben met een hoge druk in blaas wel geobstrueerd zullen zijn, terwijl zij die daarbij een lage druk hebben niet geobstrueerd

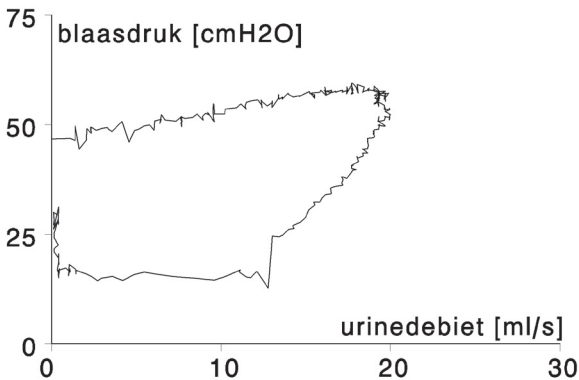


Fig. 10. Urineblaasdruk en urinestroom (debiet) tijdens het plassen tegen elkaar uitgezet in een pressure-flow diagram.

zijn, maar een slecht samentrekkende blaas hebben. In de praktijk zijn natuurlijk hardere criteria vereist dan hoog en laag. Voor het afleiden van die criteria worden druk en urinestroom tegen elkaar uitgezet, in een druk-flow diagram, zoals getoond in Figuur 10. De lus die het verband toont tussen druk en urinestroom tijdens het plassen van de patiënt bevat alle informatie over de weerstand van de urethra ofwel de mate van obstructie die de urine ondervindt. Over hoe die informatie het best in getalvorm kan worden weergegeven, zodat objectieve criteria voor obstructie kunnen worden ontwikkeld is ongeveer vijftien jaar geleden een felle methodenstrijd ontstaan, waaraan wij een flinke bijdrage hebben geleverd. Eensgezindheid bestond wel over de oorzaak van de lusvorm van de druk-flow curve. Die ontstaat omdat bij het begin van het plassen de urethra nog niet helemaal ontspannen is, dus een hogere weerstand heeft, dan aan het eind. Daarom worden bij dezelfde urinestroom aan het begin hogere drukken gemeten dan aan het eind. De onderkant van de lus, in Figuur 11 weergegeven, vertegenwoordigt dan ook de laagste weerstand van de plasbuis tijdens maximale ontspanning gedurende de plas. Voor de hand liggend is dat deel te beschrijven met een wiskundige relatie, zoals weergegeven in de doorgetrokken lijn in de figuur, en de getallen (parameters) die die wiskundige relatie definiëren te gebruiken als maat voor obstructie. Dat hebben wij dan ook voorgesteld. Meer specifiek is Ries Kranse in zijn proefschrift tot de conclusie gekomen dat een goede maat voor weerstand van de urethra zou zijn de gemiddelde waarde van de lijn die de onderkant van het druk-flow diagram beschrijft<sup>10</sup>.

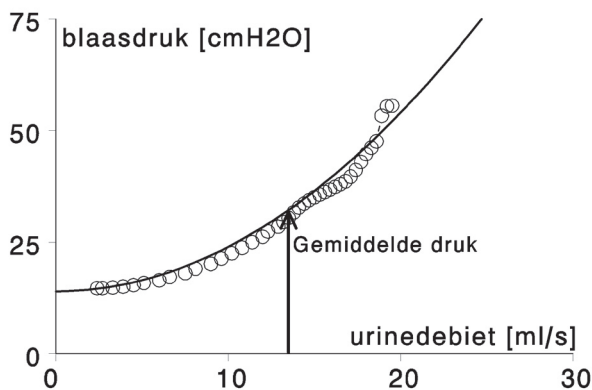


Fig. 11. De “onderkant” van het pressure-flow diagram in Fig. 10 wordt weergegeven door de cirkeltjes. De doorgetrokken lijn is een wiskundige beschrijving daarvan. De gemiddelde waarde van die lijn is een goede maat voor de weerstand van de urethra.



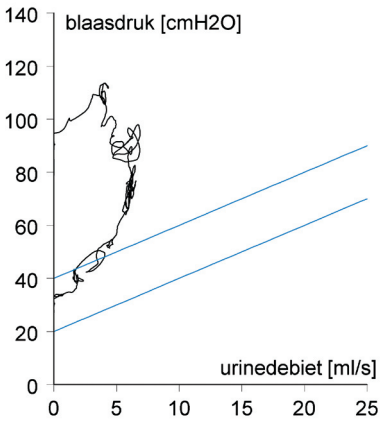


Fig. 12. De internationale provisorische standaard om uit een pressure-flow diagram af te leiden of een patiënt geobstrueerd is of niet. Ligt het punt van de curve met het hoogste urinedebiet (het meest rechtse punt) boven de bovenste schuine lijn, zoals in deze figuur, dan is de urethra van de patiënt geobstrueerd. Ligt het onder de onderste lijn dan is hij niet geobstrueerd. Ligt het tussen de twee lijnen dan betreft het een twijfelgeval.

Er zijn wereldwijd ongeveer tien van dit soort methoden voorgesteld, en wij wetenschappers voerden in tijdschriften en op congressen een vurige discussie over voor- en na-delen van die methoden. Natuurlijk was onze Rotterdamse methode de beste, maar merkwaardigerwijs wilden de anderen dat niet inzien. Ondertussen raakten de medici, die deze methoden moesten toepassen onrustig. Het aanhoudende gekrakeel erover tastte het vertrouwen dat patiënten in hen en in de diagnose hadden, aan. Dit bevestigt weer eens, zoals eerder gesteld, dat medici en wetenschappers zoals fysici in verschillende werelden leven. Uiteindelijk werd een standaardisatiecommissie ingesteld, die een standaardmethode moest voorstellen. Ik maakte deel uit van die commissie, en de enige werkwijze waarover wij het eens konden worden om aan de onenigheden een eind te maken was uit alle ingediende voorstellen alles te schrappen waar iemand het niet mee eens was. Het resultaat was dat is afgesproken dat alle methoden gebruikt mogen worden, maar dat in ieder geval ook een voorlopige standaardmethode moet worden gebruikt. Die voorlopige standaardmethode is, net zoals indertijd met standaarden voor videorecorders is gebeurd, het primitiefste voorstel dat er was, en is weergegeven in Figuur 12. Als de “top” van de druk-flow lus boven de bovenste lijn ligt, zoals in de figuur, dan is de urethra van de patiënt geobstrueerd, ligt hij onder de onderste lijn dan is dat niet het geval, en tussen de twee lijnen in dan is het een twijfelgeval.

## ..... naar een niet invasieve diagnose van prostaatobstructie

Het stellen van de diagnose “prostaatobstructie” vereist dus het inbrengen van een of meerdere catheters in de urineblaas, het is een invasieve methode. Hoewel complicaties daarvan niet vaak voorkomen, zijn ze er wel, er is een infectierisico, maar ook een blijvende beschadiging van de urethra met bijbehorende klachten is mogelijk. Het catheteriseren kan ook als pijnlijk worden ervaren en wordt door vele mannen gevreesd. Dat laatste alleen al kan voor de (mannelijke) onderzoeker een reden zijn naar alternatieven te zoeken, maar er zijn nog meer redenen. Een niet invasief alternatief, dus een methode waarbij geen catheters of andere voorwerpen in het lichaam behoeven te worden gebracht, maakt het ook mogelijk wetenschappelijk onderzoek te doen aan groepen vrijwilligers, die voor invasief onderzoek moeilijk te werven zijn. Ik geef later nog een voorbeeld van zo’n onderzoek. In 1994 zijn wij begonnen met onderzoek naar mogelijke niet invasieve urodynamische methoden. Ik had een verrassend eenvoudig idee voor zo’n methode, waarvan het me verbaasde dat nog niemand dat eerder geprobeerd had. Omdat ik daar zo verbaasd over was, was ik dom genoeg om op een congres in Praag met enkele collega’s over dit idee te praten.

Korte tijd later werd deze methode door een collega schetsmatig gepubliceerd op een Amerikaans congres<sup>11</sup>, waarvan de inzendtermijn voor presentaties een paar weken na het Praagse congres sloot. Onze eerste presentatie over deze methode vond een half jaar later plaats op een congres in Sydney<sup>12</sup>. Gelukkig is het allemaal toch nog redelijk goed afgelopen. In Amerika had de collega geconcludeerd (zonder enige gegevens te tonen) dat deze methode heel goed werkte. Daarna werkte hij enige tijd samen met de Universiteit van Maastricht, die tot de conclusie kwam dat de methode niet werkte<sup>13</sup>.

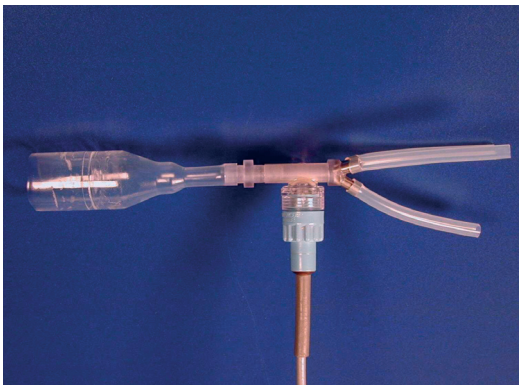


Fig. 13. De belangrijkste onderdelen van de condoommethode voor niet invasieve urodynamica. Van de drie metalen uitstroombuisjes zijn er slechts twee zichtbaar.

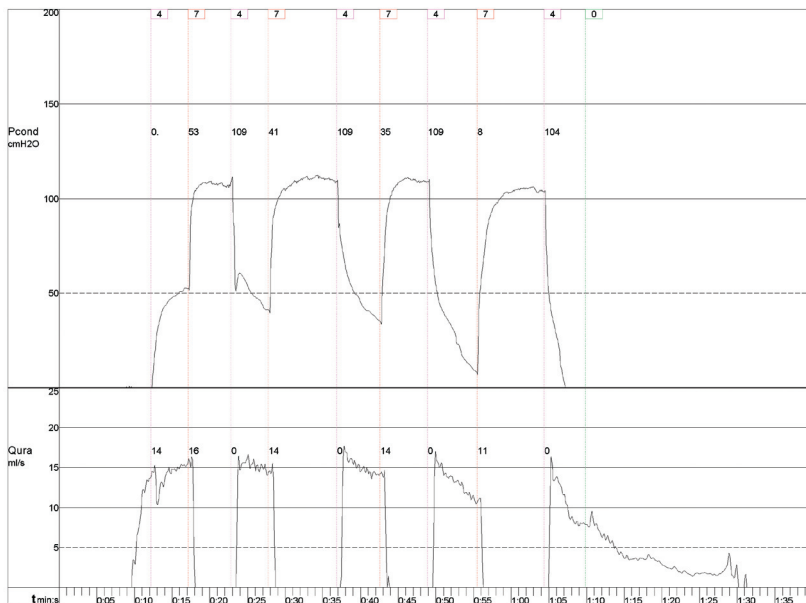


Fig. 14. Voorbeeld van het resultaat van een niet invasieve meting met de condoommethode.

Dit artikel verscheen tegelijkertijd, en in hetzelfde nummer van hetzelfde tijdschrift als een artikel van ons<sup>14</sup> waarin wij concludeerden dat de methode wel goed werkte. Daarna kwam nog een “editorial comment” van de onderzoeker die de methode het eerst in Amerika presenteerde<sup>15</sup>, waarin ons artikel hevig bekritiseerd werd, en een reactie van ons daarop<sup>16</sup>. Sindsdien is de activiteit van de concurrerende onderzoeker voor wat betreft deze methode beperkt gebleven tot min of meer ondergronds gemopper. Wij hebben het onderzoek ernaar en ermee onvervaard voortgezet; het vormt een groot deel van het proefschrift van Johan Pel<sup>17</sup>, er is een Nederlands Patent verleend<sup>18</sup>, en de methode is zelfs succesvol toegepast in een samenwerkingsproject met de Universiteit van Maastricht, die eerder constateerde dat hij niet werkt<sup>19</sup>!

Genoeg geschiedenis, nu eindelijk over de methode zelf, die zoals eerder gesteld in principe verrassend eenvoudig is. Figuur 13 maakt dat duidelijk. Op de penis van de patiënt wordt een aangepast incontinentiecondoom aangebracht. Dat is een heel erg stevig condoom, voorzien van een lijmlaag en een uitstroomopening. Aan de uitstroomopening is een druktransducer bevestigd, en drie metalen buisjes met verschillende doorlaatopeningen. Over de buisjes zijn slangetjes geschoven, die via op afstand bediende pneumatische kleppen (niet afgebeeld) uitmonden in een

urinestroommeter. Tijdens het plassen worden de kleppen in verschillende combinaties gesloten, zodat het plassen geleidelijk moeilijker wordt, en uiteindelijk worden ze allemaal gesloten. Als de patiënt dan voor zijn gevoel gewoon doorplast (hoewel er dus geen urinestroom meer is) dan is er een open verbinding tussen de urineblaas en de druktransducer, en wordt met die transducer de blaasdruk gemeten. Figuur 14 toont een voorbeeld van zo'n meting. In het bovenste deel is de druk in het condoom weergegeven, in het onderste deel de urinestroom. De genummerde stippellijnen geven de stand van de kleppen weer, 0 betekent alle kleppen open, 7 betekent alle kleppen dicht, getallen daartussen geven een tussenstand weer. Te zien is dat nadat het plassen is begonnen enkele kleppen werden gesloten (stand 4) waarop de druk steeg tot ongeveer 50 cmH<sub>2</sub>O. Daarna werd alles gesloten, waarop de druk steeg tot ongeveer 110 cmH<sub>2</sub>O, terwijl de urinestroom nul was. Daarna zijn weer wat kleppen geopend, de urinestroom kwam weer op gang terwijl de druk daalde. Dit proces is enkele keren herhaald. Uit deze meting kan net zoals uit de eerder besproken invasieve meting van druk in de urineblaas worden geconstateerd of de patiënt een geobstrueerde urethra heeft. Als hij slecht plast, terwijl de druk toch hoog is, dat wordt dat veroorzaakt door obstructie. Figuur 15 uit het proefschrift van Johan Pel<sup>17|20</sup> toont een diagram waarin metingen zijn weergegeven aan 46 patiënten die zijn onderzocht met zowel de nieuwe niet invasieve methode als met de bestaande invasieve methode. De open cirkeltjes stellen patiënten voor die volgens de bestaande methode niet geobstrueerd zijn, de gevulde cirkeltjes zijn wel geobstrueerde patiënten en de patiënten waarvan het volgens de bestaande methode twijfelachtig was of ze geobstrueerd waren. Door het systeem van stippellijnen wordt 91% van deze patiënten goed ingedeeld met de nieuwe niet invasieve methode.

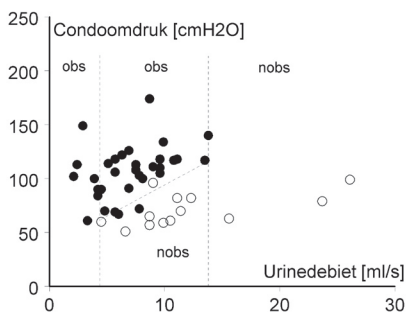


Fig. 15. Een voorstel voor een nomogram om aan de hand van niet invasieve metingen vast te stellen of patiënten geobstrueerd (●), of niet geobstrueerd (○) zijn. Door het systeem van stippellijnen wordt 91% van deze patiënten goed ingedeeld.

## Toepassing in een bevolkingsonderzoek

Voor wat betreft een niet invasieve diagnose van prostaatobstructie met de condoommethode, is wat ik zojuist beschreven heb, de stand van zaken tot op heden. Zoals eerder gesteld biedt deze niet invasieve methode ook unieke mogelijkheden voor onderzoek aan groepen vrijwilligers. In 2001 zijn we begonnen met een onderzoek naar veranderingen in urineblaasfunctie in mannen. Met het toenemen van de leeftijd neemt het volume van de prostaat gemiddeld toe, waardoor het plassen moeilijker kan worden. Als reactie op de grotere weerstand die de urinestroom ondervindt door de groter wordende prostaat, wordt de urineblaas waarschijnlijk eerst sterker, zoals weergegeven in Figuur 16. Zo kan toch nog goed geplast worden. Als dit echter te lang

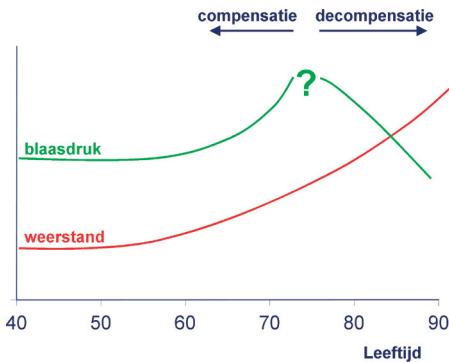


Fig. 16. De hypothetische ontwikkeling van de urineblaasfunctie (blaasdruk) en de weerstand van de blaasuitgang, met de leeftijd. In de compensatie fase wordt de urineblaas sterker om de verhoogde blaasuitgangsweerstand te compenseren. In de decompensatiefase wordt de blaas steeds zwakker.

duurt, kan de blaas een “breekpunt” bereiken. De blaas wordt dan niet sterker meer, maar juist steeds zwakker. Een behandeling van de prostaat in dit stadium lost de plasproblemen niet meer op. Door de hoge drukken die veroorzaakt worden door het moeilijke plassen kan ook schade aan de nieren ontstaan. Om deze onherstelbare schade te voorkomen is een tijdige medische behandeling door middel van geneesmiddelen of een operatie van de vergrote prostaat noodzakelijk. Het is daarom van groot belang door onderzoek vast te stellen wanneer precies deze behandeling moet plaatsvinden, namelijk voordat onherstelbare schade wordt veroorzaakt, maar uiteraard niet eerder dan nodig is. Daarvoor is het nodig het patroon van ontwikkeling van de blaasfunctie te kennen. In proefdieren is dit patroon wel gemeten, bijvoorbeeld in een samenwerkingsproject met de sector kinderurologie <sup>[21][22]</sup>, maar niet in mensen,

omdat daar tot nu toe invasieve metingen voor nodig waren. Verder is ook een probleem dat de veranderingen in blaasfunctie erg langzaam verlopen, en dat eigenlijk een grote groep mannen gedurende een jaar of veertig regelmatig onderzocht zou moeten worden, wat geen erg praktische onderzoekopzet is. Wij hebben er daarom voor gekozen om ongeveer 1000 mannen in te delen in leeftijdsgroepen van vijf jaar, een groep van 38-42, een groep van 43-47 enzovoort, tot een groep van 73-77, en elk van die groepen vijf jaar te volgen. Daarna is de groep van 38-42 inmiddels 43-47 geworden, en zo kunnen de resultaten aan elkaar geplakt worden. Elke groep wordt in die vijf jaar 3 keer onderzocht, een keer bij aanvang van het onderzoek, dan na twee en een half jaar, en dan na vijf jaar. Inmiddels heeft de eerste onderzoekronde aan alle 1000 mannen plaatsgevonden in 2003 en 2004 (het onderzoeken van alle 1000 mannen kost ongeveer twee jaar). De mannen zijn voornamelijk geworven door huisartsen in

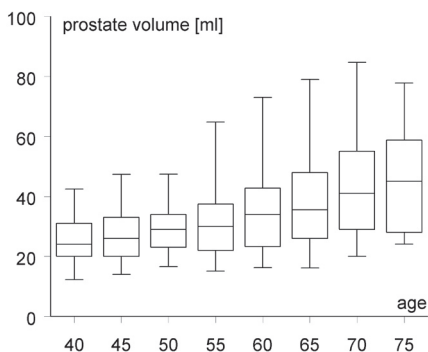


Fig. 17. De prostaatgrootte van 1000 mannen uitgezet tegen de leeftijd. In elke leeftijdsgroep liggen de meetwaarden tussen het bovenste en onderste lijntje. Het middelste lijntje in elke "box" is de mediaan, 50% van de meetwaarden ligt daarboven, en 50% eronder.

Schiedam, hoewel ook een klein aantal medewerkers van het Erasmus MC proefpersoon is. De eerste onderzoekronde is uitgevoerd door John Huang Foen Chung, die in 2007 zal promoveren op de tussenresultaten die zijn behaald. Zo zijn bij de meeste mannen twee blaasdrukmetingen gedaan. Deze zijn met elkaar vergeleken en daaruit bleek dat de kwaliteit van drukmetingen met de nieuwe niet-invasieve methode even goed als of zelfs beter is dan die van de oude methode waarbij de druk invasief, door een slangetje in te brengen, wordt gemeten<sup>[23][24]</sup>. Verder is, door vergelijking van de druk in de blaas met de grootte van de urinestroom uitgerekend hoe groot de weerstand van de plasbuis

van de deelnemers was, dus: hoe nauw het deel van de plasbuis was dat door de prostaat loopt. Dit is vergeleken met de ernst van de plasklachten die de deelnemers invulden in een enquêteformulier, en met de grootte van de prostaat. Een grotere weerstand van de plasbuis blijkt tot meer klachten te leiden, maar een grotere prostaat leidt niet altijd tot een grotere weerstand en daarom ook niet altijd tot meer klachten<sup>25</sup>. Overigens is ook weer bevestigd<sup>26</sup>, dat weliswaar in mannen de gemiddelde prostaatgrootte stijgt met de leeftijd, maar dat dat niet betekent dat dat in alle mannen gebeurt. Figuur 17 laat zien dat meer precies gesteld de variatie van prostaatgrootte toeneemt met de leeftijd: rond de 40 varieerde in onze groep mannen de prostaatgrootte ongeveer van 10 tot 40 ml, rond de 75 was de laagste gevonden waarde niet veel hoger dan in de groep 40 jarigen, maar de hoogste waarde was ongeveer verdubbeld naar 80 ml. Op dit moment zijn we bijna klaar met de tweede onderzoekronde die wordt uitgevoerd door Sandra de Zeeuw. Zij zal ook de derde ronde uitvoeren in 2007 en 2008.

## Klinische toepassing van niet invasieve urodynamica

De condoommethode voor niet invasieve blaasdrukmeting wordt dus door ons zelf, en werd ook door de Universiteit van Maastricht<sup>19</sup> succesvol toegepast in onderzoek aan groepen vrijwilligers, dat anders niet of nauwelijks mogelijk zou zijn geweest. Maar hoe staat het met klinische toepassing voor diagnose van patiënten met prostaatobstructie? Daarmee zijn wij nog niet klaar. Om te beginnen is het diagram in Figuur 15 slechts gebaseerd op metingen aan 46 patiënten, zodat de betrouwbaarheid ervan als diagnostisch criterium beperkt is. Verder onderzoek daaraan is nodig, en we zijn bezig om samen met het St. Franciscus Gasthuis en het Havenziekenhuis hier in Rotterdam een serie metingen te doen aan patiënten die een prostaatoperatie ondergaan. Die patiënten worden dan voor en na de operatie onderzocht met de condoommethode. De operatie veroorzaakt een hele grote verandering in de weerstand van de plasbuis die een soort ijkpunt kan vormen voor de methode. Figuur 18 laat een voorbeeld zien met metingen aan 16 patiënten, waarvan 9 ook na operatie werden onderzocht. De gesloten symbolen zijn metingen vóór operatie, de open symbolen erna, en de stippellijnen verbinden metingen aan dezelfde patiënt. In de meeste gevallen veroorzaakt de operatie een grote verschuiving naar het niet geobstrueerde gebied, ook bij patiënten die oorspronkelijk volgens het diagram al niet geobstrueerd waren. Meer onderzoek is hier duidelijk nog nodig. Afgezien daarvan vereist invoering van zo'n nieuwe methode in de klinische praktijk een vorm van acceptatie waarbij veel maatschappelijke factoren een rol spelen. Een veel gebruikte methode daarvoor is de techniek te introduceren door middel van samenwerkingsprojecten met een aantal medische centra, die als haarden van uitzaaiing kunnen functioneren. Daarvoor is het echter nodig dat de techniek op enige schaal geproduceerd kan worden zodat samenwerking met een industriële partner nodig is. Zulke partners willen eerst met

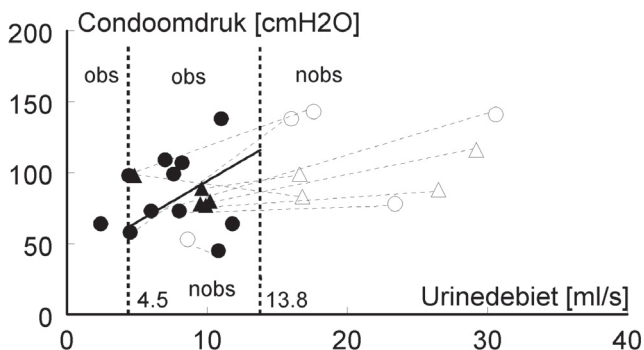


Fig. 18. Niet invasieve metingen aan 16 patiënten vóór (gesloten symbolen) en na (9 van de 16 patiënten, open symbolen) een prostaatoperatie, uitgezet in het voorgestelde nomogram (Fig.15) voor de niet invasieve diagnose van prostaatobstructie.

marktonderzoek aangetoond zien dat ze voldoende omzet kunnen halen, wat in het begin natuurlijk niet het geval zal zijn. Hierdoor ontstaat een kip-of-ei probleem. Inderdaad hebben wij al eerder meegemaakt dat een methode pas brede toepassing vond nadat wij onze patenten door gebrek aan belangstelling en daardoor gebrek aan financiering hadden laten verlopen. De condoommethode hebben wij in eerste instantie, omdat dat het gemakkelijkste was, opgezet als een soort uitbreiding van bestaande urodynamische apparatuur. Figuur 19 toont zo'n complete opstelling. Het rek met apparatuur links met het blauwe kastje erbovenop vormt een standaard commerciële urodynamische meetopstelling zoals wij die in het Erasmus MC gebruiken. De fabrikant heeft de software aangepast en een speciale kabel met daarin een kleine omzetter gemaakt om daarop de condoommeetopstelling (in het rek op wieljes rechts), die wij zelf gebouwd hebben, aan te sluiten. Dat was voor ons erg handig. Bij samenwerking met andere centra doet zich het probleem voor dat die vaak al urodynamische apparatuur hebben van een ander merk, waarop de aanpassing niet zo eenvoudig mogelijk is, en waarvan de fabrikant meestal ook niet bereid is tot die aanpassing, omdat ze daarmee niet de primeur hebben. Zo'n centrum moet dan een complete tweede opstelling kopen. Recent heeft het St. Elizabeth Ziekenhuis in Tilburg dat inderdaad gedaan, maar het is veel gevraagd om te verwachten dat veel centra dat zullen doen. Om dat probleem op te lossen zijn wij begonnen met ontwikkeling van een aparte goedkope meetopstelling alleen voor condoommetingen. Uit dit verhaal wordt duidelijk dat ontwikkeling van een nieuwe klinische onderzoeksmethode, en wetenschappelijk aantonen dat die werkt, niet voldoende is. De onderzoeker moet vervolgens bewerkstelligen dat die methode ook in de praktijk toegepast wordt, en dat vereist ook veel inspanning. Natuurlijk past dat uitstekend in het beeld van de





Fig. 19. Complete meetopstelling voor de niet invasieve condoommethode om de blaasdruk te meten.

ondernemende universiteit, maar het is wel een beetje de vraag hoe dit ondernemen van onderzoekers door de universiteit gewaardeerd wordt. Vooralsnog lijkt het erop dat de productiviteit van onderzoekers voornamelijk afgemeten wordt aan de aantallen publicaties die zij publiceren (en misschien de “impact” daarvan), de subsidies die zij verwerven, en de aantallen promovendi die opgeleid worden. De calculerende onderzoeker zal dus misschien liever onderzoeken dan ondernemen. Daarbij komt nog dat het ondernemen een andere ethiek met zich meebrengt. Waar de pure onderzoekende wetenschapper zich op het standpunt kan stellen dat hij alleen naar de waarheid op zoek is, en dat negatieve resultaten, of resultaten die tegengesteld zijn aan de verwachting, óók, of misschien zelfs juist, bijdragen aan kennis van de werkelijkheid, ziet de ondernemende onderzoeker zich soms gemanipuleerd in een richting waarin hij moet bewijzen dat de verwachtingen juist zijn. Waarbij de spanningsvelden voor het oprapen liggen.

## **Intermezzo 2. Democratisering van de universiteit**

**D**e bovenbeschreven noodzakelijkheid voor een onderzoeker om ook te ondernemen levert al een deeltje van een antwoord op de vraag “Hoe kun je nu zolang met onderzoek naar de urinewegen bezig zijn?”. Daarbij aansluitend, wil ik in een tweede kort intermezzo ingaan op een andere branchevreemde activiteit van onderzoekers, namelijk besturen. Op 1 mei 1972 ben ik in dienst getreden van de toenmalige Medische Faculteit Rotterdam, en op 31 mei 1972 trad de Wet Universitaire Bestuurshervorming (WUB) in werking. Volgens die wet werd al het onderzoek ondergebracht in vakgroepen die werden bestuurd door vakgroepbesturen, dagelijks besturen en een voorzitter. Daarboven stond een faculteitsraad met bijbehorend dagelijks bestuur, en daar weer boven een universiteitsraad. Voor al die besturen en raden moesten reglementen worden gemaakt, en verkiezingen georganiseerd, er werd heel vaak vergaderd, waarvan weer notulen moesten worden gemaakt en verspreid en gelezen en gecontroleerd en in de volgende vergadering opnieuw besproken, waarna er weer discussies konden ontstaan naar aanleiding van de notulen. Zo hebben onderzoekers, maar ook administratief en technisch personeel en studenten van universiteiten sinds 1972 heel veel tijd besteed aan besturen, of in ieder geval praten, schrijven en lezen over besturen.

Tot 19 maart 1997. Toen trad de wet Modernisering Universitair Bestuur (MUB) in werking, en bleek dat veel van dit besturen niet (meer) nodig was. Nu ben ik geen geschiedkundige. Ik begrijp niet hoe in de geschiedkunde oorzaak en gevolg gerelateerd kunnen worden, aangezien herhaalbare experimenten niet mogelijk lijken. Ik wil me dan ook niet wagen aan uitspraken over de motieven of argumenten voor het invoeren van wetgeving die een zeer arbeidsintensieve bestuursstructuur voorschrijft die 25 jaar later grotendeels overbodig wordt geacht. Het zou zeer wel kunnen dat die invoering niet eens een optie was, maar een maatschappelijke noodzakelijkheid, die ons voor veel erger behoed heeft. Het lijkt mij ook niet mogelijk met maar enige mate van zekerheid vast te stellen hoe de Nederlandse universiteiten er nu uit zouden zien als de WUB nooit ingevoerd was. Maar wel kan, met de scherpte die een terugblik altijd oplevert, worden vastgesteld dat 25 jaar lang een aanzienlijk deel van de tijd van onderzoekers (en andere medewerkers en studenten) van universiteiten is besteed aan activiteiten, die in 1997 ineens in sterk verminderde mate noodzakelijk bleken. Van daaruit extrapolierend, lijkt het niet onmogelijk, zo niet waarschijnlijk, dat ook nu nog veel tijd van onderzoekers wordt besteed aan activiteiten die in de toekomst niet nodig zullen blijken te zijn of te zijn geweest. Welke activiteiten zouden dat kunnen zijn? Ik denk dat de meeste onderzoekers daarvan wel een lijstje in hun hoofd hebben.

## Perineale geluidmeting als niet invasieve urodynamische methode

Laten we daarom zo snel mogelijk terugkeren naar het bespreken van onderzoek. Naast de condoommethode voor niet invasieve urodynamica, onderzoeken wij nog een andere methode. Over deze methode is in 1987 voor het eerst gepubliceerd door een Japanse onderzoeksgroep<sup>27</sup>, en in 1991 door een Zweed<sup>28</sup>. Beiden stellen dat het hun eigen idee is, en zijn inmiddels met dit onderzoek gestopt. Wij hebben er in 1991 voor het eerst over gepubliceerd<sup>29</sup>, maar wij denken niet dat het ons eigen idee is, en wij zijn er ook niet mee gestopt. De methode komt erop neer, dat met een kleine microfoon die tegen het perineum (tussen anus en balzak, zie Figuur 7) het geruis gemeten wordt, dat veroorzaakt wordt door turbulentie van de urine in de plasbuis na de passage van de prostaat. Figuur 20 laat zien dat het gemeten geruis gerelateerd is aan de grootte van de urinestroom: met toe- en af-nemende urinestroom (onderste kanaal) neemt de

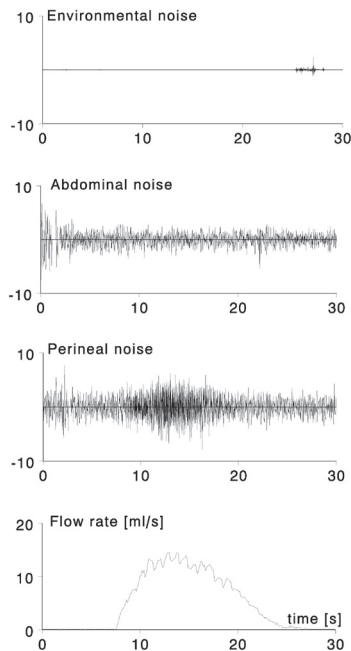


Fig. 20. Metingen van geruis tijdens plassen. Bovenste paneel: microfoon in de lucht naast de penis. Daaronder: microfoon tegen de buikwand. Daaronder: microfoon tegen het perineum, tussen anus en balzak. Onderste paneel: de urinestroom in ml/sec tijdens het plassen.

intensiteit van het geruis ook toe en af. Het bovenste kanaal laat zien, dat als tijdens het plassen de microfoon gewoon in de lucht wordt gehouden er geen geluid wordt waargenomen: het geluid opgenomen bij het perineum is dus niet gewoon het geklater van het plassen. En het tweede kanaal van boven laat zien dat als de microfoon tegen de buik wordt gehouden tijdens het plassen er wel geluid wordt waargenomen, maar dat dat niet toe- of af-neemt met het plassen. Het is daarom erg waarschijnlijk dat het perineaal gemeten geluid afkomstig is uit de plasbuis. In zijn promotieonderzoek in onze groep zoekt Tim Idzenga samen met Johan Pel uit of het geruis dat zo opgenomen kan worden, gebruikt kan worden als een maat voor de graad van obstructie van de plasbuis door de prostaat. Hij heeft daarvoor een model van de plasbuis gemaakt van een zachte, een beetje rubberachtige substantie (Figuur 21), en een meetopstelling waarin het geluid, veroorzaakt door een instelbare vernauwing in het model, gemeten

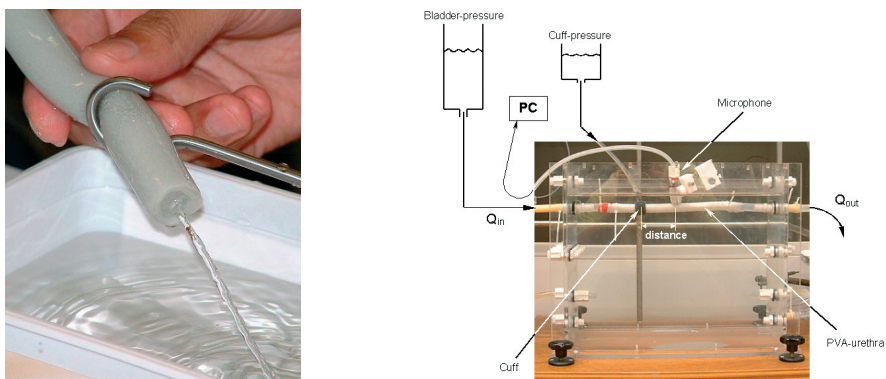


Fig. 21. (links) Een model van de plasbuis van een zachte rubberachtige substantie (polyvinylalcohol).

Fig. 22. (rechts) Meetopstelling waarin het geluid veroorzaakt door vloeistofstroom door een instelbare vernauwing in het plasbuismodel gemeten kan worden.

kan worden (Figuur 22). De eerste meetresultaten<sup>30</sup> laten zien, dat zowel de amplitude (de grootte) als de frequentie (toonhoogte) van het geruis inderdaad afhangen van de mate van vernauwing, of obstructie, van de plasbuis. Maar ook hangen die twee af van de elasticiteit van de plasbuis, en ook van de plaats van de microfoon. Het is dus niet zo eenvoudig om uit het geruis uit te rekenen of de plasbuis vernauwd is (vermoedelijk de reden waarom eerdere onderzoekers ermee gestopt zijn), maar het lijkt wel mogelijk te moeten zijn (de reden waarom wij ermee doorgaan). Als we een diagnosemethode voor prostaatobstructie zouden kunnen ontwikkelen gebaseerd op deze geluidmeting zou

die methode als voordeel hebben dat de meting veel eenvoudiger en sneller is dan de condoommethode, en dat de plas tijdens het meten niet onderbroken hoeft te worden. Wel is de analyse dus ingewikkelder, en ook wordt iets anders gemeten dan bij de condoommethode, namelijk niet de druk in de urineblaas, maar alleen de vernauwing van de plasbuis. Beide methoden zijn daarom maar gedeeltelijk concurrenten, ze vullen elkaar ook gedeeltelijk aan.

## Spier- en neuro-fysiologie

De ontwikkeling van niet invasieve diagnostische methoden berust op een gedetailleerde kennis van de werking van de urinewegen. We noemen dat modelmatige kennis, omdat de opgedane kennis wordt beschreven of samengevat in een model, dat het gedrag van de urinewegen kan nabootsen. Met name de werking van de urineblaas als pomp, die de urine actief uitdrijft hebben we uitgebreid onderzocht, vanaf het hoogste niveau (metingen aan proefdieren als varkens, cavia's en ratten) tot en met het laagste niveau (losse spiercellen uit de wand van de blaas). Figuur 23<sup>31</sup> toont een voorbeeld van een losse spiercel, losgemaakt uit de wand van de varkensurineblaas, uit het proefschrift van Ko Glerum<sup>32</sup>. Het grote zwarte ding rechts in beeld is een electrode, waarmee de spiercel electrisch gestimuleerd kan worden. Het linkse paneel toont de spiercel in rust net links van de electrode, het paneel daarnaast is een opname 7 seconden later, waar de spiercel aanzienlijk korter is geworden door een actieve samentrekking ten gevolge van de stimulatie. Wij hebben vervolgens geprobeerd de krachtontwikkeling van deze cellen, die dus ongeveer 0.1 mm lang waren, te meten door de cellen met een soort knooptechniek<sup>33</sup>, afgebeeld in Figuur 24

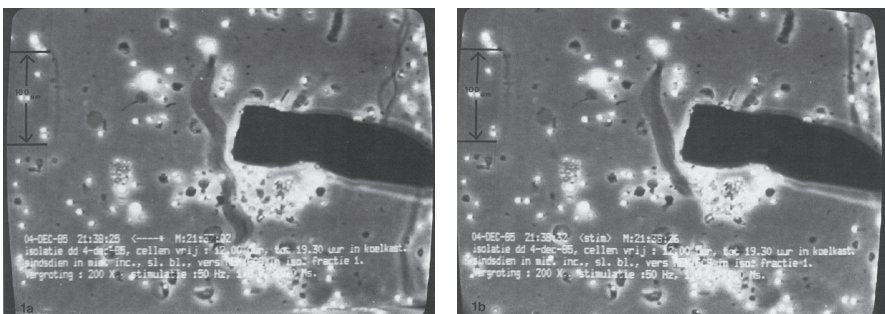


Fig. 23. Een losse gladde spiercel, geïsoleerd uit een varkensurineblaas. De grote zwarte pook rechts in het beeld is een dun metalen draadje om de cel elektrisch te kunnen stimuleren. De cel ligt net links van het einde van het draadje. Linker afbeelding: cel in rust. Rechter afbeelding: cel trekt samen door elektrische stimulatie.

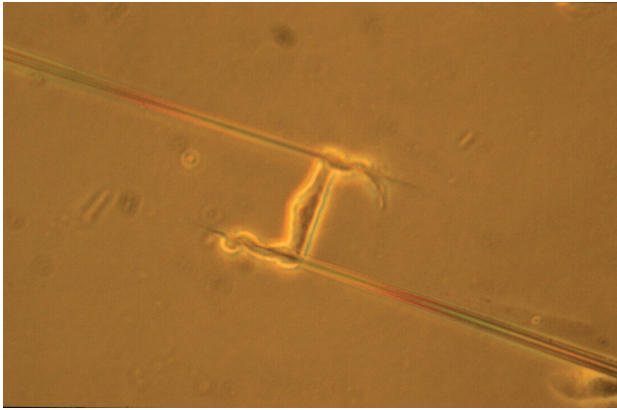


Fig. 24. Een knooptechniek ontwikkeld om losse gladde spiercellen te bevestigen aan een krachtmeter. De cellen worden om glazen pipetten gewikkeld, waarna deze uit elkaar worden getrokken zodat het cellichaam over de wikkelingen komt te liggen en zichzelf vastklemt.

te bevestigen aan twee dunne glazen pipetten, waarvan de een aan een heel gevoelige krachtmeter was bevestigd. Figuur 25<sup>|32</sup> toont de beste meting die we met dit systeem ooit gedaan hebben, en laat duidelijk zien hoe ten gevolge van elektrische stimulatie de spiercel kracht ontwikkelt, en weer ontspant zodra de elektrische stimulatie uitgezet wordt.

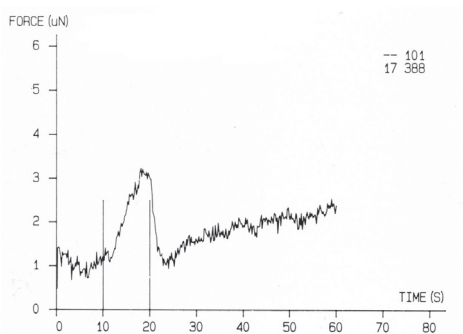


Fig. 25. Een krachtmeting aan een losse urineblaasspiercel. De twee verticale zwarte lijnen geven de tijdstippen weer, waarop de elektrische stimulatie van de cel is in- en uit-geschakeld.

In het dagelijks leven worden de spiercellen in de urineblaas niet aangezet tot samentrekken door middel van metalen elektroden, maar door zenuwen. In Figuur 2 zagen we al eerder hoe in een blaaszenuw de activiteit toeneemt (onderste paneel) als de druk in de blaas toeneemt door het samentrekken van de spiercellen (bovenste paneel). Lastig is, dat de toename van activiteit in de blaaszenuw niet alleen het gevolg is van signalen die naar de blaas toe reizen om deze te stimuleren (efferente activiteit), maar ook van signalen die ervandaan komen om het centraal zenuwstelsel te informeren over de toestand van de blaas. Door een speciale bewerking van de signalen is het mogelijk deze signalen van elkaar te scheiden, en apart weer te geven. Ons plan is dit onderzoek voort te zetten in een richting die het misschien uiteindelijk mogelijk kan maken met een soort stimulator die de urineblaas aanzet tot samentrekken en de plasbuis en sluitspier tot ontspannen, patiënten met ruggenmergletsel min of meer normaal te laten plassen door een druk op de knop.

## Nawoord

**I**k hoop met het bovenstaande een beeld te hebben geschetst van de urinewegen, en het fysisch georiënteerde onderzoek dat wij daaraan tot nu toe hebben gedaan. De beschikbare tijd en ruimte maakte het niet mogelijk al het interessante onderzoek dat we hebben gedaan te belichten, en met de keuze die ik heb gemaakt doe ik een aantal mensen te kort, waarvoor mijn verontschuldiging. Ik heb wel hier en daar iets, maar gemiddeld genomen weinig, over de toekomst gezegd. Dat is het voordeel dat de oudere professor heeft tegenover de jonge veelbelovende professor. De eerste hoeft niet veel te beloven, omdat wat hij in de toekomst zal doen met grote mate van betrouwbaarheid kan worden geëxtrapoleerd uit zijn lange verleden. Bij gebrek aan een verleden moet de laatste wel veelbelovend zijn, waarbij kan worden opgemerkt dat veel beloven veel gemakkelijker is dan veel doen.

## Stelling

**I**k betreurt het dat het niet de gewoonte is om bij een oratie stellingen te poneren, omdat er vele in mijn hart branden. Daarvan een voorbeeld:

In veel organisaties die (gedeeltelijk) in hoogbouw zijn gevestigd, resideert de directie op de hoogste verdieping. In het Erasmus MC is dat niet het geval. De liften in de hoogbouw van het Erasmus MC functioneren abominabel. Een causaal verband tussen beide feiten lijkt in beide richtingen mogelijk.

## Dankwoordje

**I**k wil graag het College van Bestuur, de Raad van Bestuur, en de Vereniging Trustfonds Erasmus Universiteit bedanken voor het vertrouwen dat zij uitspreken in hun benoemingsbesluit. Dit vertrouwen moet wel rotsvast zijn na een rijpingsperiode van 34 jaar. Ik ben ook de hoogleraren Veltman, Bakker en Van den Brink, die ik nooit bij de voornamen noemde, Fritz Schröder die mij dat na enige tijd voorstelde, en Chris Bangma die ik niet anders gekend heb, dankbaar voor het vertrouwen dat zij meestal in mij hadden of hebben. Ook wil ik de Nierstichting Nederland, en de Technologiestichting STW danken voor het vertrouwen dat zij kenbaar maakten door onze onderzoekprojecten te subsidiëren.

Ik ben de medewerkers en voormalige medewerkers van de sector Furore, voorheen de projectgroep Urodynamica, mijn 2<sup>e</sup>, soms 1<sup>e</sup> gezin, dankbaar voor het vertrouwen dat zij soms hadden in mijn vermogen hun problemen op te lossen, en voor hun hulp bij het oplossen van mijn problemen. Ik ben mijn ouders dankbaar, omdat zij als enigen vrijwel **altijd** vertrouwen in mij hebben gehad, en ook voor hun niet aflatende pogingen de golven van het leven te breken door vóór mij in de branding te gaan staan, zelfs als mij dat meer angst dan geruststelling oplevert. Ik ben mijn dochter Lisette dankbaar voor het vertrouwen dat zij soms had en heeft in mijn vermogen de golven voor haar te breken. De pijn die het mij deed als ik daarin faalde kan ik niet in woorden uitdrukken.

Ik heb gezegd, en dank u allen voor uw aandacht.





## Referenties

- <sup>1</sup> R van Mastrigt. A systems approach to the passive properties of the urinary bladder in the collection phase. Proefschrift Erasmus Universiteit Rotterdam, 02.02.1977.
- <sup>2</sup> Joost le Feber, Els van Asselt, Ron van Mastrigt. Afferent bladder nerve activity in the rat; a trigger mechanism for voiding contractions. *Urol Res.* 32-6 : 395-405 (2004)
- <sup>3</sup> J le Feber. Modelling of the neurophysiological control mechanism of the lower urinary tract. Proefschrift Erasmus Universiteit, 4.10.2000
- <sup>4</sup> Tim Idzenga, Johan JM Pel, Ron van Mastrigt. A biophysical model of the male urethra. Comparing viscoelastic properties of PolyVinyl Alcohol urethras to male pig urethras. *Neurourol.Urodyn.* submitted.
- <sup>5</sup> P Borst. Stupid construction. *NRC* 18.6.2005, p. 50.
- <sup>6</sup> R van Mastrigt, EA Tauecchio. Bolus propagation in the pig ureter in vitro. *Urology* XXIII-2 (1984) 157-162.
- <sup>7</sup> R van Mastrigt, J van de Wetering, JJ Glerum. Influence of temperature and stimulus interval variations on the propagation of contractions in the pig ureter. *Urol.Int.* 41 (1986) 266-269.
- <sup>8</sup> R Dijkgraaf. Stom Toeval. *NRC* 25.6.2005, p. 46.
- <sup>9</sup> R van Mastrigt, E.J. Spierenburg, M. Doets. *Urodynamica. Casuïstiek voor het leren toepassen van urodynamische onderzoeksmethoden.* CD behorende bij C.H.Bangma (ed). Urologie. Bohn Stafleu Van Loghnum, Houten, 2002. ISBN 90 313 3606 8.
- <sup>10</sup> Ries Kranse, Ron van Mastrigt. Causes for variability in pressure flow measurements. *Urology* 61/5 : 930-935 (2003).
- <sup>11</sup> W Schäfer, R Kirschner-Hermans, G Jakse. Noninvasive pressure/flow measurement for precise grading of bladder outflow obstruction. *J Urol* 151: 323A (1994).
- <sup>12</sup> R van Mastrigt. Non invasive bladder pressure measurement. Methodology and reproducibility. *Neurourol. Urodyn.* 14-5 : 480-481 (1995).
- <sup>13</sup> ED Gommer, TJ Vanspauwen, M Miklosi, JG Wen, MV Kinder, RA Janknegt, ES van Waalwijk van Doorn. Validity of a non-invasive determination of the isovolumetric bladder pressure during voiding in men with LUTS. *Neurourol Urodyn.* 1999;18(5):477-86
- <sup>14</sup> Johan JM Pel, Ron van Mastrigt. Non-invasive measurement of bladder pressure using an external catheter. *Neurourol Urodyn.* 18(5) : 455-469 (1999).
- <sup>15</sup> W Schäfer. Editorial comment. *Neurourol Urodyn.* 18(5) : 469-472 (1999)
- <sup>16</sup> Johan Pel, Ron van Mastrigt Authors' reply. *Neurourol Urodyn.* 18(5) : 472-475 (1999).
- <sup>17</sup> JJM Pel. "Non invasive measurement of urethral resistance in male patients" Proefschrift Erasmus Universiteit Rotterdam, 3.10.2001.
- <sup>18</sup> Robert van Mastrigt, Johannes Jacob Mient Pel. Measurement of urine pressure at various flow rates to establish male isovolumetric bladder pressure for diagnostic purposes. Patent NL1011576C - 2000-09-19
- <sup>19</sup> MG (Mark) Spigt, CP (Onno) van Schayck, PG (Paul) Knipschild, K (Klaas) Westerterp, C (Cees) van de Beek, PhE (Philip) van Kerrebroeck, R (Ron) van Mastrigt, JA (André) Knottnerus. Is it possible to improve the elderly male bladder function by increasing the physiological load on it?; A randomised trial on the effects of increased fluid intake/urine output on male lower urinary tract function. Submitted.
- <sup>20</sup> JJM Pel, JLHR Bosch, AAB Lycklama à Nijeholt, J Blom, R van Mastrigt. Development of a non-invasive strategy to classify bladder outlet obstruction in male patients with LUTS. *Neurourol.Urodyn.* 21(2) : 117-125 (2002).
- <sup>21</sup> DJ Kok, KP Wolffenbutterl, JP Minekus, R van Mastrigt, JM Nijman. Changes in bladder contractility and bladder compliance upon urethral obstruction: a longitudinal follow-up of guinea pigs. *J.Urol* 164 (3 Pt 2) : 1021 - 1025 (2000).
- <sup>22</sup> KP Wolffenbutterl, DJ Kok, J Minekus, GA van Koeveeringe, R van Mastrigt, JM Nijman. Longitudinal urodynamic follow-up of experimental urethral obstruction in individual guinea pigs. *Neurourol.Urodyn.* 20 : 699-713 (2001).
- <sup>23</sup> JWNC Huang Foen Chung, AM Bohnen, JJM Pel, JLHR Bosch, R Niesing, R van Mastrigt. Applicability and reproducibility of the condom catheter method for measuring the isovolumetric bladder pressure. *Urology* 63 : 56-60 (2004).
- <sup>24</sup> R van Mastrigt, JWNC Huang Foen Chung. Comparison of repeatability of non-invasive and invasive urodynamics. *Neurourol. Urodyn.* 23-4 : 317-321 (2004).
- <sup>25</sup> JWNC Huang Foen Chung, R van Mastrigt. Correlation of non-invasive urodynamics with IPSS and prostate volume. *Neurourol Urodyn.* 24(1) : 25-30 (2005)
- <sup>26</sup> R van Mastrigt, JWNC Huang Foen Chung. Compensation and decompensation of the urinary bladder muscle studied non-invasively in 827 asymptomatic healthy males. Abstract 5th World Congress of Biomechanics, München, 29.7-4.8.2006
- <sup>27</sup> K Koiso, S Kanoh, K Rinsho, R Nemoto, H, Ishikawa, S Ishikawa, M Ohtani, S Nemoto, H Takeshima, K Uchida, et al. Urophenographic studies of the lower urinary tract: a new approach to urodynamics. *Tohoku J Exp Med* 151 : 57-64 (1987)

- <sup>28</sup> H Teriö. Acoustic method for assessment of urethral obstruction: a model study. *Med Biol Eng Comput* 29 : 450-456 (1991).
- <sup>29</sup> AJ van Koeveringe, R van Mastrigt. A relation between the sound produced by urethral turbulence in patients and objectively assessed subvesical obstruction. *Neurourol.Urodyn*10 : 442-443. (1991).
- <sup>30</sup> T Idzenga, JJM Pel, RA Baldewsing, R van Mastrigt. Perineal nose recording as a non-invasive diagnostic method of urinary bladder outlet obstruction: a study in Polyvinyl Alcohol and silicone model urethras. *Neurourol Urodyn.* 24(4) : 381-388 (2005).
- <sup>31</sup> JJ Glerum, R van Mastrigt, JC Romijn, DJ Griffiths. Isolation and individual electrical stimulation of single smooth muscle cells from the urinary bladder of the pig. *J.Muscle Res.Cell Mot.*8 (1987) 125-134.
- <sup>32</sup> JJ Glerum. Mechanical properties of mammalian single smooth muscle cells. Proefschrift Erasmus Universiteit, 23.10.1991.
- <sup>33</sup> FS Fay. Isometric contractile properties of single isolated smooth muscle cells. *Nature, London* 265 : 553-556 (1977).

