

MicroNanoTechnologie (MNT) opent oneindig veel nieuwe mogelijkheden in de medische diagnostiek. Miniaturisering en geavanceerde microarrays leiden tot vernieuwde point of care systemen en DNA-chips voor steeds verdergaande persoonlijke monitoring. In de nabije toekomst zal preventie het sleutelwoord zijn. De focus verschuift van *cure* naar *care*.

In Amerika is recent een life-shirt ontwikkeld waarin sensoren continu allerlei lichaamssignalen meten zoals bloeddruk, zuurstofverzadiging in het bloed, temperatuur, en ijzerconcentratie. De data gaan via elektroden naar een kleine computer in een zak van het vest. In een elektronisch dagboek worden alle data minutieus bijgehouden. Het is de bedoeling om op patiëntvriendelijke wijze medische gegevens te verzamelen. Behalve in de medische zorg is er ook vanuit de sportwereld veel belangstelling voor monitoring van allerlei vitale parameters. Een andere Amerikaanse primeur is het 'slimme' sportshirt, een shirt met ingebouwde hartslagmeter. Het hemd is gemaakt van interactief textiel met ingeweven sensoren. Een futuristisch voorbeeld van persoonlijke monitoring is het intelligent toilet, een recente Japanse vinding. In de closetpot bevinden zich sensoren die de inhoud monitoren en specifieke parameters registreren. De meetgegevens gaan via een netwerk naar de huiscomputer waarop een *health management* software pakket is geïnstalleerd voor analyse en interpretatie van de data. Bij overschrijding van grenswaarden worden desgewenst leefstijladviezen geleverd.

De voorbeelden illustreren de talloze mogelijkheden die voor de medische diagnostiek in het verschiet liggen. Ze werden gepresenteerd op het symposium *Micro/Nanotechnologie (MNT)<sup>1</sup> in de medische diagnostiek* dat tijdens Het Instrument 2006 werd gehouden en waar heden, verleden en toe-

# MicroNanoTechnologie in de Op weg naar minder en meer

komst van de micro- en nanodiagnostiek werden besproken. MNT blijkt uitzicht te bieden op nieuwe producten en nieuwe markten. Als gevolg van een verouderende bevolking, een verbeterde medische infrastructuur en een toenemende gezondheidsbewustwording voorzien trendwatchers grote kansen op het grensgebied van medische en consumentenmarkten. Biochips, point of care en microarrays stonden tijdens het symposium centraal.

## Marktrijp

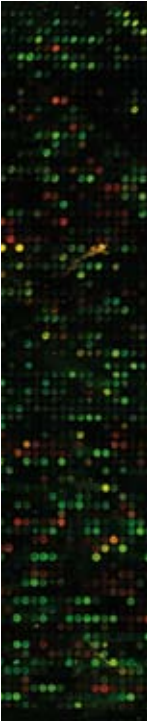
Persoonlijke monitoring diagnostiek is nog volop in ontwikkeling. Toch werden tijdens het symposium ook voorbeelden besproken van producten die al op de markt zijn of binnen afzienbare tijd worden geïntroduceerd. Bijvoorbeeld een implanteerbare hartritmemonitor. De monitor wordt onder plaatselijke verdoving ter hoogte van de borstkas net onder de huid geïmplanteerd en controleert

## Kleiner, goedkoper, sneller, beter

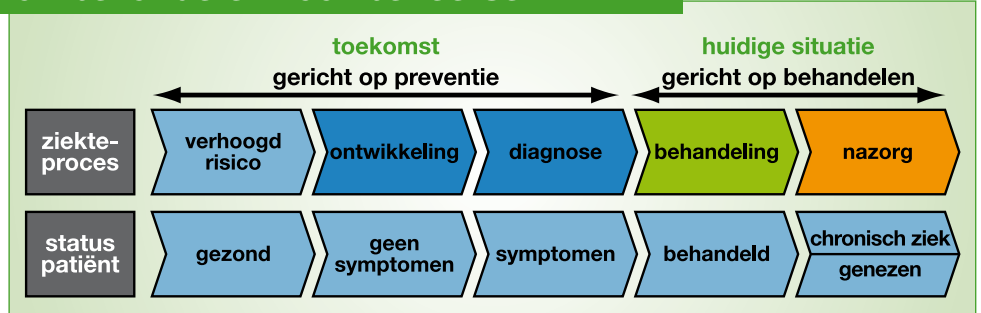
continu de elektrische hartactiviteit door elke halve minuut een opname te maken en op te slaan. Met de huidige versie kunnen op deze wijze gedurende veertien maanden hartritme-episodes worden geregistreerd. Evaluatie van de metingen biedt een belangrijk

houvast bij het stellen van de diagnose. Zo is bijvoorbeeld te achterhalen of symptomen zoals flauwvallen, duizeligheid, palpitations en onverklaarbare toevalachtige episodes een cardiovasculaire oorzaak hebben, of dat de patiënt doorverwezen moet worden naar een andere specialist, zoals een neuroloog.

Door de steeds verdergaande miniaturisering wordt de lab-on-a-chip technologie verder ontwikkeld voor gebruik in point of care systemen. Medio 2008 wordt de marktintroductie verwacht van een lithiummonitor in de vorm van een point of care systeem (Li-POC). Met deze microlabchip kan binnen enkele seconden en met één druppel bloed het lithiumgehalte worden gemeten. Monitoring van de lithiumbloedspiegel is van belang voor manisch depressieve patiënten met een lithiummedicatie. Het is een probaat middel, maar de dosering luistert nauw vanwege een zeer smal therapeutisch venster. Teveel lithium is schadelijk en te weinig heeft geen effect. Daarom is er behoefte aan een eenvoudige, therapie-ondersteunende meting. Op dit moment lopen er klinische studies met de Li-POC. Uit de eerste resultaten blijkt dat zowel psychiaters als patiënten de lithiummonitor beoordelen als een waardevolle ondersteuning bij Li-medicatie. Naast de Li-POC worden soortgelijke POCs ontwikkeld om andere ionen te meten zoals natrium,



## Van behandelen naar beheersen



<sup>1</sup> zie ook: [www.minacned.nl](http://www.minacned.nl)

# patiënten zorgconsumenten

## DNA-chip

Op de microarray stelt ieder spotje een gen voor. Normaal gesproken worden met een DNA-chip twee opnamen tegelijk gemaakt. Genen die actief zijn in de ene situatie zijn rood gekleurd en genen die actief zijn in de andere situatie zijn groen gekleurd. Als de activiteit van een gen niet verandert, ontstaat een mengkleur (geel). Aan de hand van plaats en kleur kunnen identiteit en activiteit van de genen worden achterhaald.

kalium en fenylalanine. Deze parameters zijn bijvoorbeeld belangrijk voor patiënten met nierproblemen of bij reuma.

### Stroomversnelling

Sinds een aantal jaren draagt het gebruik van microarrays bij tot verbetering en uitbreiding van DNA-diagnostiek. Vooral als het gaat om opsporen van genetische defecten en voorspellende diagnostiek. Het symposium illustreerde met een aantal voorbeelden hoe recente ontwikkelingen in MNT de praktische toepasbaarheid van microarrays in een stroomversnelling brengen. Kant-en-klare testkits voor microbiologische bepalingen zijn beschikbaar. Hiervoor zijn speciale DNA-chips ontwikkeld om de aanwezigheid van specifieke virussen en bacteriën aan te tonen. Zo is er een testkit beschikbaar voor opsporing van bacteriële infecties in de mond die vaak verantwoordelijk zijn voor tandvleesontsteking. Voor opsporing van HPV is er een test met

een DNA-chip die alle verschillende varianten van het humane papilloma virus (HPV) detecteert en identificeert. Vroegtijdige opsporing van de hoogrisico-soorten (HPV-16 en HPV-18) kan het ontstaan van baarmoederhalskanker voorkomen.

Een andere veelbelovende toepassing is de 'Comparative Genomic Hybridisation' techniek. Met deze zogeheten array-CGH techniek kunnen genetische afwijkingen beter worden onderzocht. Met de klassieke techniek (karyotypering) worden alle chromosomen van een cel, meestal een bloedcel, na kleuring onderzocht onder een microscoop. Er wordt gekeken of het aantal chromosomen klopt, en of bepaalde genen ontbreken (deletie) of zijn verplaatst naar een ander chromosoom (translocatie). Dit onderzoek kan efficiënter en gevoeliger met een microarray bijvoorbeeld de array-CGH waarbij genomeregio's direct kunnen worden gelinkt met aangeboren afwijkingen. Behalve gebruikelijke voordelen als hoge reproduceerbaarheid, snelheid en eenvoud blijkt met deze aanpak ook de kans op vals-negatief veel lager. De techniek kan al worden toegepast in de klinische praktijk bijvoorbeeld om genen op te sporen die verantwoordelijk zijn voor

## Continue monitoring vitale parameters

niercelkanker. Het uiteindelijke doel is om via deze kennis over verantwoordelijke genen nieuwe biomarkers te ontwikkelen voor presymptomatische screening en om nieuwe ingangen te vinden voor het ontwikkelen van therapeutische strategieën.

Verder wordt hard gewerkt aan verbetering en vereenvoudiging van detectiesystemen om de microarrays geschikt te maken voor routinematig gebruik.

Fluorescentie is de gebruikelijke methode, maar deze detectietechniek is nogal complex en relatief duur. Bovendien is veel randapparatuur nodig en specifieke deskundigheid vereist. Elektronische detectie lijkt deze bezwaren weg te nemen en de eerste generatie microarrays die gebruik maakt van dit principe is inmiddels ontwikkeld, o.a. de ACED technology. De chip is niet groter dan een eurocent en de *chip reader*, die kan worden aangesloten op de computer, heeft de afmeting van een draagbare CD-speler. Met zo'n compacte, eenvoudige en snelle DNA-chip komen mogelijkheden voor preventieve (early) diagnostiek en point of care toepassingen dichterbij.

Een laatste innovatieve ontwikkeling die tijdens het symposium werd gepresenteerd is de multi-analyte microarray. Hieraan werken onder meer onderzoekers van het MESA+ instituut (TU Twente). Dit onderzoek moet in de toekomst leiden tot diagnostische meetsystemen om complexe (multifactoriële) ziekten zoals auto-immuunziekten, reuma, multiple sclerose en vele soorten kanker op te sporen. De Twentse onderzoekers richten zich met name op de lab-on-a-chip technologie met surface plasmon resonance (SPR) detectie waarbij geen labeling nodig is.

### Theranostiek

In de afsluitende discussie werd geconcludeerd dat dankzij MNT de toekomst voor medische diagnostiek veelbelovend is. Ofschoon nog heel wat hordes moeten worden genomen, gaan de ontwikkelingen richting praktische bruikbaarheid snel. Hierdoor kunnen we straks wellicht vele aandoeningen en genetische afwijkingen in een vroegtijdig stadium opsporen; nog voordat de ziekte zich klinisch manifesteert. Medische behandelingen en medicatie zullen steeds meer plaats maken voor leefstijladviezen waardoor de ziekte kan worden vertraagd of misschien zelfs wel helemaal kan worden voorkomen. Diagnostiek en therapie komen steeds dichterbij elkaar. Een nieuwe medische discipline, de theranostiek, dient zich aan. ●

Marian van Opstal