

Het minilab is **altijd** open

Continue analyse met **sensoren** kan allerlei belangrijke biomedische vragen beantwoorden. Nieuwe prototypes tonen dat het een rijpe technologie is, maar de validatie vraagt nog tijd. 'Je wilt in eerste instantie zeker weten wat je meet.'

ARNO VAN 'T HOOG

Sensoronderzoeker Marcel Zevenbergen en zijn collega's bij Holst Centre in Eindhoven zitten met enige regelmaat in het lab op de home-trainer. Ze werken zich letterlijk in het

zweet. Ze testen prototypes van huidsensoren met iongevoelige elektroden die realtime het chloride in zweet meten. "We slaagden er voor het eerst in om een uur lang volcontine te meten."

ZWEETSENSOR

De sweat patch of zweetsensor laat zien wat je op dit moment technologisch allemaal kunt met analytische sensoren, zegt Zevenbergen. "Diverse ontwikkelingen komen nu samen: miniaturisering, flexibele folies, printtechnologieendraad-

loze communicatie. We kunnen nu elektroden printen op folie; daardoor krijg je een pleister die zich naar het lichaam vormt en die je comfortabel kunt dragen." Het meten van ionen in zweet is op zich niet nieuw. Alleen hebben bestaande iongevoelige elektroden het formaat van een pen en heb je een druppel zweet nodig om één meting te doen.

'We kunnen elektroden nu op folie printen'

In de toekomst hoopt Zevenbergen op een pleister die allerlei zaken kan meten zoals diverse ionen, melkzuur, ammonia en pH. De eerste voor de hand liggende toepassing zoekt hij in de sport, als extra informatiebron over de toestand van het lichaam tijdens training en wedstrijden. De ontwikkeling van zo'n kant en klare sensor die naast de hartslagmeters in de sportwinkel ligt, zal Holst Centre overigens niet zelf uitvoeren. Zodra de technologie er rijp voor is, kunnen geïnteresseerde partners dat uitvoeren, aldus Zevenbergen.

KRUISGEVOELIGHEID

Zevenbergen richt zich naast het bouwen van prototypes vooral op de validatie van de technologie. Wat kun je met een zweetsensor meten en wat kun je uit de datastroom opmaken over het menselijk lichaam? Daar liggen nog veel basale vragen, zegt de onderzoeker, want zweet is in tegenstelling tot urine en bloed nog maar sporadisch onderzocht. De interpretatie van gemeten waarden en veranderingen daarin staat nog in de kinderschoenen.

"Dat we nu *realtime* in zweet kunnen meten is echt nieuw. Daar moet je nog



praktische ervaring mee opdoen. Je wilt in eerste instantie zeker weten wat je meet. Heeft een sensor kruisgevoeligheid voor andere stoffen? Wat is de levensduur van de sensor? Neemt de gevoeligheid af? We moeten de meetwaarden van de sensor vergelijken met analyse van zweetmonsters in het lab, om te zien of ze overeenkomen. Zo bouw je geleidelijk kennis op van deze nieuwe technologie.”

Arjan Frijns, werkzaam bij de afdeling Energietechnologie van de TU Eindhoven, beaamt dat je de data van de nieuwe sensoren moet verifiëren. Hij ontwikkelt continue sensoren voor gepersonaliseerde nierdialyse in een door de Nierstichting gefinancierd onderzoek. Het uiteindelijke doel van het project is het terugbrengen van gezondheidsproblemen door nierdialyse, een behandeling die zo'n 6.500 nierpatiënten in Nederland twee à drie keer per week ondergaan.

“Op dit moment geldt bij dialyse een *one size fits all* aanpak; het bloed van alle nierpatiënten wordt via osmose in een kunstnier blootgesteld aan dezelfde dialysevloeistof. Probleem is dat je hiermee geen rekening houdt met verschillen tussen patiënten wat betreft hun bloedconcentraties natrium, kalium en calcium. Hierdoor kunnen allerlei complicaties ontstaan, zoals te hoge of te lage bloeddruk, hartritmestoornissen of botontkalking.”

Frijns wil een sensor ontwikkelen die de concentratie van alle drie de ionen real-time kan waarnemen, waardoor je de ionsamenstelling van de dialysevloeistof kunt aanpassen aan het optimum van de individuele patiënt. Hij bouwt daarvoor een microfluidische chip van de kunststof PDMS met een optisch meetsysteem. De chip meet ionen met licht via fluorescente Photoinduced Electron Transfer (PET).

PET-sensoren zijn moleculen met een deel dat stoffen kan binden in een fluorescente groep. Deze moleculen fluoresceren zodra ze een specifiek ion of andere stof binden. Door de 'bindingsarm' van het molecuul te variëren, kun je een hele reeks verschillende bepalingen uitvoeren. “Het licht kan ook afkomstig zijn van led's; je kunt de sensor dus heel klein maken, wat handig is voor toepassing in de kliniek.”

VERVUILING

In eerste instantie gaat Frijns de optische ionsensoren testen op de dialysevloeistof die uit de kunstnier stroomt. Dat



FOTO: HOLST CENTRE

Flexibele pleister die zouten real-time kan meten in transpiratie.

onderzoek moet leren hoe goed de sensor veranderingen in concentraties waarneemt. Uiteindelijk willen we direct in het bloed meten, zegt Frijns, maar dat is op dit moment technologisch en medisch een te grote stap. “Wanneer je ionen in het bloed wilt meten, moet je toch voorscheiden om allerlei storende eiwitten te verwijderen die kunnen de sensor vervuilen. Daar komt bij dat wanneer je in bloed van patiënten meet, je met een medisch experiment uitviert, wat om allerlei extra veiligheidsmaatregelen vraagt.”

‘Wat is de levensduur van de sensor?’

Veel experimentele sensoren zetten een chemisch signaal om in een elektrisch signaal. De binding van stoffen aan het oppervlak van de sensor zorgt bijvoorbeeld voor een verandering van de stroomsterkte in een geleidend oppervlak eronder. Zulke elektronische detectiestructuren kun je met dezelfde technologie maken als silicium computerchips. Het grote verschil is dat je vervolgens een organische laag met de juiste bindingseigenschappen aanbrengt op het silicium.

Inmiddels kunnen chemici zo'n coating met grote precisie laten hechten op silicium nanodraadjes, zegt Louis de Smet, werkzaam bij de Organic Materials & Interfaces groep van de TU Delft. “Die organische laag kunnen we met zelfassemblage van geladen polymeren tot op de nanometerschaal controleren.”

Vervolgens kun je al snel kijken of de sensor een respons geeft. De Smet: “De detectielimiet en reproduceerbaarheid

zijn belangrijk: geven dezelfde sensoren hetzelfde signaal. Verder kijk je naar levensduur en houdbaarheid: hoe lang blijft een sensor nog functioneren, ook als je 'm een tijd op de plank laat liggen.”

Net als Frijns ligt volgens De Smet de grootste analytische uitdaging in het voorkomen van niet-specifieke interacties. “Dat wordt ook wel *fouling* genoemd: het neerslaan van allerlei ongewenste moleculen op het oppervlak van de sensor. Die geven ook een signaal, maar niet van de stof waarin je echt geïnteresseerd bent.”

PROTOTYPE

Het zoeken naar een sensormolecuul dat heel specifiek een enkele stof bindt is lastig. “Natuurlijk is een sleutel-slotcombinatie tussen een specifieke stof en de sensor ideaal, maar dat is lang niet altijd haalbaar. Denk maar aan vluchtige organische verbindingen die subtiel van elkaar verschillen.”

De Smet vindt in de biologie inspiratie voor die analytische vraag. Mensen en dieren nemen geur en smaak ook niet met een enkele receptor waar, maar door de samengestelde indruk van signalen van honderden receptoren. Verschillende groepen doen al experimenten met zo'n prototype sensor. “Je moet dus denken aan een reeks van sensoren met elk een andere specificiteit en gevoeligheid. Met zo'n array kun je zoeken naar een elektronische fingerprint van de stof waarin je geïnteresseerd bent. Op die manier kun je bijvoorbeeld ook ademanalyses doen van vluchtige organische verbindingen, op zoek naar profielen die als biomarker kunnen dienen voor bepaalde ziektes.” |